

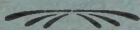
UNIVERSITÉ DE PARIS - FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1961

388

**DE L'INFLUENCE FAVORABLE DE LA DÉTERSION
SUR LA CICATRISATION D'UNE PERTE
DE SUBSTANCE CUTANÉE**

ÉTUDE DE L'ASSOCIATION PAPAIN-BACITRACINE



Thèse pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'État)

présentée et soutenue publiquement le Jeudi 18 Mai 1961

PAR

Pierre, Henri LE FLOCH

Né le 8 Mai 1923 au RAINCY (Seine-et-Oise)

Président : Monsieur CORDIER (Professeur)

BORDEAUX
IMPRIMERIE A. BAILLET
2, Rue Grangeneuve

1961

UNIVERSITÉ DE PARIS - FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1961

**DE L'INFLUENCE FAVORABLE DE LA DÉTERSION
SUR LA CICATRISATION D'UNE PERTE
DE SUBSTANCE CUTANÉE**

ÉTUDE DE L'ASSOCIATION PAPAINE-BACITRACINE



Thèse pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'État)

présentée et soutenue publiquement le Jeudi 18 Mai 1961

PAR

Pierre, Henri LE FLOCH

Né le 8 Mai 1923 au RAINCY (Seine-et-Oise)

Président : Monsieur CORDIER (Professeur)

BORDEAUX
IMPRIMERIE A. BAILLET
2, Rue Grangeneuve

1961



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Petit-Dutaillis (D.), Pasteur Vallery-Radot (L.), Richet (C.), Sénèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

| — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Anatomie pathologique
 Anesthésiologie
 Bactériologie
 Biochimie médicale
 Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports
 Biologie médicale
 Cancérologie médicale et sociale
 Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)
 Clinique cardiologique (Broussais)
 Beaujon
 Cochin
 Hôtel-Dieu
 Saint-Antoine
 Cliniques chirurgicales
 Salpêtrière
 Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)
 Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)
 Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)
 Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)
 Clinique endocrinologique (Pitié)
 Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)
 Clinique gynécologique (Broca)
 Gerontologie
 Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)
 Clinique de maladies des enfants (Enfants-Malades)
 Clinique de maladies infectieuses (Claude-Bernard)
 Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)
 Clinique des maladies métaboliques (Necker)
 Clinique des maladies du sang (Broussais)
 Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)
 Cochin
 Cochin
 Hôtel-Dieu
 Broussais
 Pitié
 Saint-Antoine
 Bouicaud
 Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)
 Clinique médicale propédeutique
 Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)
 Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)
 Baudelocque
 Port-Royal
 Foch
 Clinique obstétricale et gynécologique
 Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)
 Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)
 Clinique de pathologie respiratoire
 Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)
 Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)
 Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)

DELMAS (A.)
 DELARUE (J.)
 BAUMANN (J.)
 FASQUELLE (R.)
 JAYLE (M.F.)
 CHAILLEY-BERT (P.)
 FAUVERT (R.)
 BERNARD (J.)
 REDON (H.)
 MOUQUIN (M.)
 SICARD (A.)
 QUENU (J.)
 PATEL
 GOSSET (J.)
 MOULONGUET (P.)
 CORDIER (G.)
 LORTAT-JACOB.
 LAURENCE.
 FEVRE (M.)
 MERLE d'AUBIGNE (R.)
 de GAUDART d'ALLAINES (F.)
 MATHÉY (J.)
 DECOURT (J.)
 LAMY (M.)
 FUNCK-BRENTANO (P.)
 BOURLIERE.
 DEGOS (R.)
 CATHALA (J.)
 MOLLARET (P.)
 DELAY (J.)
 HAMBURGER (J.)
 MARCHAL (G.)
 GARCIN.
 BROUET.
 JUSTIN-BESANCON (L.)
 BARIÉTY (M.)
 SOULIE (P.)
 DREYFUS (G.)
 KOURILSKY (R.)
 LENEGRE.
 DEBRAY (C.)
 GENNES (L. de)
 DEROT (M.)
 DAVID
 LACOMME (M.)
 VARANGOT.
 MERGER (R.)
 LEPAGE (F.)
 RENARD (G.)
 AUBRY (M.)
 TURIAF.
 MARIE (J.)
 BERNARD (E.)
 MICHAUX (L.)

MM.

Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE.
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie exotique	LAVER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie médicale	MILLIEZ.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN.
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (chaire à titre personnel)	PARROT.
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	LÉGER.
Thérapeutique	CONTE.

II — PROFESSEURS SANS CHAIRE PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VIL- LARS (Mlle P.) pr. s. ch.	Hydrologie	{ CORNET (A.) BOYER (J.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	{ BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.) VOURCH (G.) NEVOT (A.) pr. s. ch.	Hygiène	{ CORRE-HURST (Mme L.)
Anesthésiologie	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.) DESGREZ (P.) pr. s. ch.	Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.) DEROBERT (L.) pr. s. ch.
Bactériologie	{ POLONOVSKI (J.) m. conf. SCHAPIRA (G.) pr. t. p.	Médecine légale	{ HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Biochimie médicale	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)	Médecine du travail	{ ALBAHARY (C.) LHERMITTE (F.)
Carcinologie	{ DUPERRAT (B.) LEDOUX-LE- BARD (G.)	Neurologie	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.)
Dermato - syphilogra- phie	{ TUCHMANN- DUPLESSIS (H.)	Obstétrique	{ MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER- ROZAT (J.)
Electro-Radiologie	{ BILSKI-PAS- QUIER (G.)	Ophthalmologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Embryologie	{ DAUSSET (J.) COUJARD (P.) pr. s. ch.	Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Hématologie	{ MAROIS (M.) RACADOT (J.)	Oto - rhino - laryn- gologie	{ DEBAIN (J.) BRUMPT (L.-C.) pr. s. ch.
Histologie		Parasitologie	{ CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.)
		Pathologie chirurgicale	

		MM.
Pathologie chirurgicale	FLABEAU (F.)	LESOBRE (R.)
	GERMAIN (A.)	MACREZ (C.)
	LOYGUE (J.)	NICK (J.)
	MERCADIER	PEQUIGNOT (H.)
	PERROTIN (J.)	m. conf.
Pathologie exotique	ROBERT (H.)	ROYER (P.)
	THOMERET (G.)	WOLFROMM (R.)
	SCHNEIDER (J.)	JOSEPH (R.)
	CROSNIER (J.)	MANDE (R.)
	HARTMANN (L.)	MOZZICONACCI (P.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)	POLONOVSKI (C.)
	MAURICE (J.)	ROSSIER (A.)
	PLAS (F.)	LEVY (Mlle J.)
	RICHEL (G.)	pr. s. ch.
	AUSSANNAIRE (M.)	BOISSIER (J.)
Pathologie médicale	BOUR (H.)	LECHAT (P.)
	BOUVIER (J.)	DEJOURS (P.)
	BOUVRAIN (Y.)	GOUGEROT (L.)
	BRICAIRE (H.)	m. conf.
	BRISAUD (H.)	Pneumo-phtisiologie KREIS (B.)
	BROCARD (H.)	Psychiatrie PICHOT (P.)
	BUGE (A.)	Psychiatrie infantile DUCHÉ (D.)
	CASTAIGNE (P.)	Rhumatologie DELBARRE (F.)
	m. conf.	CERNÉA (P.)
	CATINAT (J.)	Stomatologie CHAPUT (Mme A.)
	CONTAMIN (F.)	m. c. agr.
	COURY (G.)	GRELLET (M.)
	FREZAL (J.)	Thérapeutique CHASSAGNE (P.)
	HOUSSET (E.)	LAMOTTE (M.)
	LAROCHE (Cl.)	Urologie QUENU (L.)

III — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Clinique chirurgicale.	ABOULKER (P.)	Clinique médicale	THIEFFRY (S.)
	AMELINE (A.)		DOMART (A.)
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale	GRASSET (J.)
	OLIVIER (C.)		MAYER (M.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale . . .	VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	pr. s. ch.	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	PERRAULT (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)
	RAMBERT (P.)		

IV — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P.)	pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.)	pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.)	pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURE (A.)	
Conservateur chargé de la direction de la Bibliothèque . .	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateurs	Milles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)	
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE,

A MON PERE,

A TOUS LES MIENS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUPERRAT,

Avec toute la reconnaissance que nous lui devons pour nous avoir guidé à travers les règles minutieuses de la Dermatologie, qui prenaient par son enseignement la plus large signification.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Raymond VILAIN,

Qui nous a inspiré le thème de ce travail,

En partageant sa grande expérience de la cicatrisation, nous avons été aidé par l'admiration que nous portons à la rigueur et la clarté de son esprit,

Par sa constante sympathie, ce fut pour nous le plus délicat encouragement,

En témoignage de reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. CORDIER

*Professeur de Clinique Chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Chirurgie,
Officier de la Légion d'Honneur,*

Qui a bien voulu nous faire le
grand honneur de présider cette thèse.

En témoignage de profonde grati-
tude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**DE L'INFLUENCE FAVORABLE DE LA DÉTERSION
SUR LA CICATRISATION D'UNE PERTE
DE SUBSTANCE CUTANÉE**

ÉTUDE DE L'ASSOCIATION PAPAIN-BACITRACINE



INTRODUCTION

Toute perte de substance cutanée tend à se réparer et déclenche, là où elle est intervenue, une série ordonnée de réactions tissulaires qui aboutiront — si elles ne sont pas entravées — à la cicatrisation.

La cicatrisation cutanée est essentiellement la fermeture de la plaie, de l'ulcération, sur son sous-sol conjonctif, sa couverture par un nouvel épiderme.

Le sous-sol n'a pas été détruit (probablement rien n'a dépassé le sommet des papilles dermiques) ou bien il a été suturé et reconstitué. L'épiderme régénère immédiatement, sous la protection de la croûte, témoin du traumatisme conjonctif. La cicatrisation se fait, dit-on, en première intention.

Par contre, les tissus dermiques et sous-cutanés ont été détruits — que l'agression soit purement étrangère, tels une brûlure, un écrasement, une simple exérèse, — ou qu'elle se soit développée au sein de ces tissus, telle une capillarite nécrosante. Cette lésion rend nécessaire à la régénération de l'épiderme, l'élimination des tissus dévitalisés et la réparation du sous-sol. C'est enfin que la cicatrisation s'accomplit.

Par extension, il est facile d'admettre l'influence sur la réparation de toute perte de substance, quelle qu'en soit l'origine, d'une malnutrition du sous-sol ou de sa brièveté, d'une stase vasculaire, d'un trouble vaso-moteur, et naturellement d'un processus pathologique pré-existant.

L'état du pourtour de la plaie peut empêcher rapidement la contraction, la réduction du volume de la plaie, et à la longue, son inflammation et la régénération du tissu conjonctif.

Localement, tous les agents du métabolisme de cette plaie ne sont retrouvés ni en quantité ni en harmonie satisfaisante. Les enzymes peuvent manquer ou ne pas trouver les conditions nécessaires à leur activité, que cette activité soit nécrose et protéolyse des cellules blessées, ou prolifération et maturité des nouveaux capillaires, des fibroblastes, de l'épiderme.

Par les médiateurs biochimiques, les réactions tissulaires locales ne sont que la sollicitation de réponses neuro-hormonales de l'organisme entier, qui l'engagent et l'encadrent.

A l'extrême, une plaie peut être trop étendue, le choc d'adaptation trop intense, le bourgeonnement exubérant, l'organisme être entraîné à succomber à la réparation.

Une plaie est limitée : c'est le cas le plus fréquent et pourtant, les conditions dans lesquelles se déroulent les réaction périphériques, peuvent être insuffisantes à mener une régénération harmonieuse. L'agression, la nécrose superficielle d'une part, la réaction catabolique d'autre part, s'opposent aux réactions tissulaires locales. Elles se prolongent. La plaie risque l'inertie. Une inflammation tardive ou persistante écarte le tissu conjonctif de sa fonction de sous-sol, à recevoir le nouvel épiderme. Elle mène à la fibro-sclérose.

Les systèmes enzymatiques, les médiateurs chimiques de l'inflammation ne jouent pas pleinement leur rôle au niveau de la plaie. Ils y règlent imparfaitement les échanges. Le métabolisme n'est plus équilibré. Certaines particularités de la région lésée ou de l'état général ont provoqué ou entretenu une perte de substance. Elles ne lui ont pas donné en même temps tous les éléments qui lui permettraient de se cicatriser.

La première, sinon la plus importante des thérapeutiques est d'y obvier.

En conclusion, si le problème d'un ulcère de jambe est non seulement le trouble trophique du membre entier, mais aussi la révélation fréquente d'une infection, d'un trouble métabolique général, — si le problème d'un brûlé est dominé par son rééquilibrage plasmatique et sa thérapeutique hormonale, — si le mal perforant plantaire du diabétique n'est qu'une complication vaso-motrice et trophique, la perte de substance est entretenue par l'insuffisance de sa défense et sa cure est nécessaire pour réévaluer justement la possibilité d'une réparation.

LES PROCESSUS DE CICATRISATION

INFLUENCE FAVORABLE DE LA DÉTERSION OBTENUE PAR UNE ASSOCIATION PAPAINE-BACITRACINE

Il est intéressant de retrouver au cours du processus de cicatrisation d'une plaie par première intention les foyers de régénération simplifiés, plus localisés, à l'état pur en quelque sorte puisqu'ils parviennent à leur fin, ou puisque tout au moins rien ne s'oppose à cet endroit même à leur déroulement. L'épiderme trouve à sa régénéscence le sous-sol qui lui est nécessaire.

En regard de ces foyers, la lyse des tissus dévitalisés et de la fibrine déposée entre les lèvres de la plaie est réduite et intimement liée à la réparation. Strictement limitée au détachement de cette croûte, la réaction de défense contre les tissus dévitalisés est liée à un métabolisme des nouveaux tissus, à la progression épidermique qu'elle sollicite. Il y a équilibre entre la protéolyse et la régénération.

La réaction sympathique vaso-constrictive du pourtour de la plaie ou de l'incision tarit dans la mesure du possible l'hémorragie dermique ou le suintement des tissus profonds approximativement suturés. L'épiderme et la partie dermique lésée sont privés de l'oxygène respiratoire. Leurs réactions cellulaires se dégradent. Les produits intermédiaires du métabolisme se concentrent ; ils acidifient le milieu. Une petits nécrose superficielle se constitue.

Parmi ces métabolites, ces éléments libérés de leur cycle respiratoire habituel :

- certains agissent par leur acidité, leur toxicité propre ;
- d'autres éléments complètent et orientent différemment la défense de cette petite perte de substance.

Ainsi :

— **l'exsudine** contribue à la fuite plasmatique péri-lésionnelle.

— **l'histidine** donne naissance à l'histamine qui contribue en se répandant au pourtour de la plaie à lui donner son caractère de défense inflammatoire.

— **la thromboplastine**, en présence du calcium, active la prothrombine qui, elle-même, dépose le fibrinogène en fibrine.

— **la leucotaxine** exerce un effet chimiotactique sur les leucocytes.

Ce sont les plus caractéristiques, la plupart de nature polypeptidique, mais ils sont plus nombreux et à la fois plus spécialisés, intéressant tous les matériaux glucidiques, lipidiques, protidiques.

Du sérum également, par la voie de la réaction inflammatoire débutante, induite, d'autres diastases telle la fibrinolysine ou plasmine, activée dans la plaie même, participent à la petite protéolyse locale.

Il se forme à la surface de la petite plaie un ensemble de produits en voie de nécrose, d'acidité relative — car le dommage dermique est peu important — et d'ailleurs compensée, tamponnée par la fibrine de la plaie, de pH élevé, qui est prépondérante. La croûte ainsi formée est vite isolée du pourtour, et en durcissant, constitue à la fois une barrière temporaire à la perte liquidienne et une protection à la cicatrisation qu'elle va recéler.

Dans les 24 premières heures, le pourtour de la plaie devient rouge, chaud, parfois légèrement tuméfié. Il prend un aspect inflammatoire par la participation, autant de la substance intercellulaire fondamentale que des cellules conjonctives, des éléments vasculaires et nerveux.

Tous ces facteurs provoquent :

L'exsudation et la défense contre l'incrustation supérieure, puis la régénération tissulaire du pourtour qui tendra à atténuer l'inflammation même en l'orientant vers la réparation.

FIRKET, (20) qui a étudié la régénération cutanée chez les mammifères à la suite d'une application de neige carbonique pendant 3 minutes sur la peau rasée sous pression constante et continue, fait les remarques histologiques suivantes :

Jusqu'au 3ème, 4ème jour se localise au pourtour immédiat de la région lésée, en voie de nécrose, une minime réaction inflammatoire. Par exsudation, puis diapédèse de ses capillaires engorgés s'est installée une couronne de leucocytes qui la circonscrit progressivement des berges jusqu'à la profondeur de la plaie.

Aux abords de cette couronne leucocytaire, 2 pôles d'activité cellulaire :

— L'épiderme à 1/2 mm de la plaie s'épaissit dans toutes ses couches, des divisions mitotiques et directes apparaissent nombreuses dans le corps muqueux. Des examens histochimiques révèlent une augmentation de l'acide ribonucléique cytoplasmique, des phosphatases alcalines, mais cette régénération épidermique sur place, des berges, n'aboutit pas à la kératinisation avant que la cicatrisation de la plaie ne soit achevée.

Dans le tissu conjonctif, certains fibroblastes prennent un aspect amiboïde — grand noyau et cytoplasme abondant — et se multiplient en foyers isolés du reste quiescent du foyer inflammatoire. L'histochimie montre une élévation de l'acide ribonucléique, du taux des radicaux sulfhydriles libres, de la phosphatase alcaline.

Vers le 7ème ou 8ème jour :

L'épiderme régénéré en bordure est devenu très épais (140 microns) hyperacanthosique. Le corps muqueux montre de nombreuses divisions. Toutefois, la régénération est alors au maximum. L'acide ribonucléique revient à un taux habituel. Les foyers de régénération fibroblastique se multiplient et s'ordonnent autour de larges plages cytoplasmiques venues vraisemblablement des parois endothéliales et des cellules à potentiel embryonnaire. Ces plages comprennent un grand nombre de noyaux à disposition syncytiale qui, se creusant d'une lumière, seront les néo-capillaires.

Vers le 10ème, 11ème jour :

L'épiderme hyperacanthosique se prolonge maintenant en une languette amincie, sans papilles, de 3 ou 4 assises cellulaires, vraisemblablement par migration, par « dégringolade » disait **FIESSINGER**. Il s'effile à la rencontre de l'homologue de l'autre bord.

La charge glycogénique est élevée, car l'épiderme n'est plus soutenu par le derme. La richesse en acide ribonucléique, le noyau positif au Feulgen, révèlent une grande activité synthétique.

Plus tard, après le recouvrement, l'épidermisation complète de la plaie, les néo-capillaires et leur manchon de fibroblaste en pénétrant dans le derme détruit conduit à la régénération. Les néo-capillaires se dirigeant vers le centre de la plaie, se recourbent, fusionnent latéralement. Une zone hémorragique progresse, d'abord aveugle, puis finit par rentrer dans le circuit circulatoire. Les fibroblastes s'entourent de fibres conjonctives.

Le sens de ces phénomènes, leur déroulement sont plus importants que leur horaire. Le temps est celui de l'énergie dépensée à la réparation. L'épiderme, en effet, régénère suivant une fonction linéaire. Ainsi, la migration commence quelques heures après une plaie ou une incision minime, purement épidermique, et la cicatrisation est achevée en 48 heures.

La multiplication mitotique ne commence qu'alors, régularisant ce nouvel épiderme. Le taux de migration cellulaire correspond probablement à un nombre proportionnel de mitoses de l'épiderme au repos.

Au cours de cette progression épidermique, de cette migration, deux points semblent avoir une particulière importance :

— d'une part, la lyse des tissus nécrosés en regard, et au fur et à mesure de cette avance. Elle a fait poser l'hypothèse d'un enzyme protéolytique émise par ces cellules épidermiques qui présentent une grande activité synthétique durant leur migration. Dans ce foyer lytique, se retrouvent aussi les leucocytes et leurs nombreuses diastases ;

— d'autre part, l'importance du glycogène épidermique durant cette migration. **MONTAGNA** montra que les cellules épidermiques utilisent le glycogène mais ne le stockent pas. Il est absent dans les cellules en activité mitotique et **ISIDOR** (30) relève la contradiction, la possible inhibition des activités mitotiques par la charge glycogénique. Cela expliquerait en partie que l'épiderme régénère sur place puis migre sous les tissus nécrosés où les mitoses sont rarement retrouvées.

Le glycogène apparaît bien visible par la coloration de **HOTCHKISS MAC MANUS**, au niveau du corps muqueux lorsque ces cellules évoluent dans les couches supérieures vers la kératinisation. Il est particulièrement net au niveau des follicules pilo-sébacés.

Lors de la migration cellulaire, corollaire d'une synthèse cellulaire, le glycogène permet probablement de vivre dans des conditions de nutrition apparemment défavorable. Il fournit l'énergie nécessaire soit habituellement à la kératinisation, soit à l'activité synthétique des cellules en migration, puis disparaît la cicatrisation une fois terminée. Une plaie qui aura laissé sur place les portions profondes amputées des follicules pilo-sébacés présente un schéma voisin

de réparation. Ces éléments participent à la reconstitution épidermique. Telle est la cicatrisation de la zone donneuse d'une greffe mince.

Par contre, la réparation d'une véritable perte de substance cutanée soulève des problèmes un peu différents.

La perte de substance est plus importante. Non seulement elle n'a plus dans son sous-sol ces relais de croissance épidermique. Mais bien plus, la destruction tissulaire touche, dépasse jusque dans le tissu conjonctif sous-cutané, l'épiderme et le derme dans ses faisceaux collagènes, ses fibres élastiques, ses éléments cellulaires. Les éléments vasculaires et nerveux sont broyés et amputés. La nutrition, donc la réparation, est compromise. Ses éléments actifs de réparation blessés par l'agression ou le traumatisme, sollicitent mal de plus amples foyers de régénération. Une partie même de ce tissu conjonctif inondé et mal nourri s'anoxie. Par modification physico-chimique la dévitalisation mène à l'acidose. La réaction inflammatoire est limitée. C'est le temps mort de **CARREL**.

Les conditions dans lesquelles s'installe l'inflammation s'ajoutent aux effets locaux de l'agression pour entraver la réparation.

Il arrive qu'une capillarite évolue vers la nécrose. Certaines fois, une perte de substance survient dans une région comprimée, traumatisée en permanence aux points d'appui : l'escarre de décubitus.

Ailleurs, des troubles vaso-moteurs se surajoutent à cette compression : le mal perforant plantaire. Ou bien, le sous-sol, mal irrigué, est limité au devant d'un plan osseux.

Nous pourrions dire qu'il existe à la fois des raisons organiques et fonctionnelles à l'insuffisance de la réparation d'une perte de substance.

Les tissus en voie de nécrose s'éliminent. Le pourtour inflammatoire évolue vers la réparation. Tel est le déroulement mécanique. Cependant les tissus en voie de nécrose se sont éliminés lorsque le pourtour inflammatoire s'est déjà ordonné vers la réparation. Les inter-réactions sont étroites.

Si la réparation conjonctive dans l'une ou l'autre chaîne de ces réactions, si le métabolisme de la perte de substance ne peut s'effectuer d'une façon harmonieuse et équilibrée, la conjonction de conditions défavorables peut la rendre atone. Une plaie parfaitement nettoyée peut être incapable de cicatriser parce que ses réactions de défense se sont épuisées en une exclusion de son sous-sol.

Considérant les effets locaux de la thérapeutique nous pouvons dire qu'il n'existe pas de cicatrisant. Une perte de substance peut être dans des conditions de nutrition telles, que réparation conjonctive et épidermisation soient absolument entravées quel que soit le pansement.

Par contre, la levée d'un obstacle superficiel — comme par ailleurs la thérapeutique du bourgeon charnu par les corticoïdes — peut permettre la reprise ou la correction du processus physiologique, s'il existe une minime mais certaine possibilité de réparation.

Toute la réaction inflammatoire du pourtour de la plaie (plaie minime ou incision) peut être orientée, nous l'avons vu, dans le sens de la réparation : la régénération et la progression des nouveaux tissus. Au cours de la réparation d'une perte de substance cutanée, la réaction inflammatoire a deux objets :

— la défense contre l'agression et la dévitalisation, défense également contre la surinfection qui ne manque pas, qui reste purement locale, « de population », nécrotique plus que franchement purulente.

— La réparation conjonctive où finit par s'orienter la réaction inflammatoire et dont l'expression clinique est le bourgeon charnu.

La vaso-dilatation, point de départ de la réaction inflammatoire, peut être assez intense, prolongée et diffuse pour que ces tissus paradoxalement soient privés de sang.

L'afflux sanguin utilise les capillaires dilatés, puis, probablement, ces métartérioies ou shunts artérioloveinulaires, dont **CHAMBERS** et **ZWEIFACH** ont étudié le rôle de régulateurs au milieu du « hamac » capillaire (**DUPERRAT**). La pression monte dans les voies afférentes et efférentes. Les capillaires sont alors à la fois privés de sang oxygéné et noyés par l'exsudation que le drainage lymphatique peut être impuissant à régulariser.

Les tissus sont noyés par l'œdème. Leur pH s'abaisse franchement et les cellules altérées et dévitalisées sont soumises avec leurs constituants chimiques à la lyse progressive des nombreuses diastases qui, les unes libérées lors de l'agression, d'autres drainées par l'inondation sérique, d'autres enfin élaborées par les germes de contamination, ont trouvé leur condition bio-physique optimum d'activité. Au fur et à mesure de la nécrose et de la désintégration protéique, il y a libération dans le plasma de composés réducteurs qui ralentissent les échanges au niveau du foyer inflammatoire du pourtour. Les cellules (qui contiennent elles-mêmes des cathepsines) privées d'oxygène, ont une respiration incomplète qui ne peut obtenir les dégradations nécessaires à leur métabolisme. Les synthèses vitales ne peuvent s'accomplir. Ce sont toutes réactions orientées vers le catabolisme, réactions de défense de tissus fragilisés par l'œdème. L'escarre tend à s'étendre.

Les modifications de la substance fondamentale du tissu conjonctif jouent un grand rôle. C'est un gel amorphe, de constitution complexe : protéique, radicaux sulfhydriles libres, mucopolysaccharidique. Elle enrobe tous les éléments de ce tissu jusqu'à constituer la trame même des fibrilles collagènes.

Les mucopolysaccharides qui lui donnent sa nature colloïdale sont des polysides de haut poids moléculaire dans la constitution desquelles entrent des hexosamines, ou dérivés aminés de sucres en C_6 (MEYER). Certains de ces hexosamines sont neutres (glucosamine), certains autres, subissant une oxydation de leur fonction alcool sont acides (acide hyaluronique, glycuronique).

Les uns et les autres s'unissent en proportion variable et au cours de cette polymérisation, leur caractère acide peut encore s'accroître par l'adjonction d'un radical sulfurique.

Ces mucopolysaccharides sont formés par les cellules conjonctives jeunes surtout, peut-être partiellement par les fibroblastes ; les mastocytes sont à l'origine de l'héparine qui joue un rôle antagoniste.

Les mucopolysaccharides sont à l'état physiologique polymérisés bien qu'en perpétuel remaniement. Ils sont métabolisés et dégradés sur place. Sous l'influence de nombreux facteurs hormonaux (hormone protido-glucidique), et diastasique (dont l'hyaluronidase), vitaminique (vitamine C) la substance fondamentale se disperse, se dépolymérise lors de l'exsudation de la plaie. La circulation interstitielle s'accroît, drainant vers la nécrose, diastase, éléments cellulaires et débris tissulaires en voie d'escarrification.

La substance fondamentale est colorée par la réaction de H.M.M. (1). Elle est d'autant plus importante que son affinité pour l'acide périodique de Schiff est positive. A l'état d'équilibre physiologique sa fraction protéinique, la tamponne.

L'épiderme sollicité par le début de l'activité diastasique de la perte de substance, l'abaissement du pH, est lui-même l'objet de cette protéolyse intense.

Sa faible régénération initiale est détruite bien au-delà. La plaie s'est agrandie. L'éloignement de son sous-sol nutritif lui fera attendre *ici*, la réparation conjonctive et la poussée du bourgeon charnu, pour s'y insérer.

(1) H.M.M. = Hotchkiss MacManus.

Depuis les travaux de **SELYE**, nous savons l'influence du groupe hormonal des minéralocorticoïdes où domine l'hormone hypophysaire S.T.H., dans l'induction des réactions inflammatoires. Cette influence est assez notable dans ces pertes de substances cutanées et les séquelles anoxiques et acidotiques en sont plus accentuées.

Les leucocytes, traversant les parois capillaires sont attirés, tant par chimiotactisme local — leucotaxine — que par l'augmentation sanguine des globulines dont le leucocytosis promoting factor de Menkin qui sollicite la moelle osseuse pour élever la leucocytose sanguine. Cette mobilisation des éléments de défense, touche également les cellules du tissu conjonctif particulièrement les histiocytes, les cellules endothéliales et certaines fibroblastes. Ces cellules rentrent leur prolongement, rompent leur connexion, retrouvent leur mobilité et leur activité de cellules jeunes.

La phagocytose des polynucléaires paraît ici moins importante que leur contribution aux phénomènes diastasiques. Ils sécrètent des ferments de défense particuliers à une même substance (amylase, protéases, lipases), et d'autre part des diastases non spécifiques (oxydase, catalase), qui jouent, ici, dans ces plaies non suppurantes un grand rôle dans la dégradation des produits toxiques, un rôle de défense biochimique.

Parmi elles, la protéase ou trypsine leucocytaire est neutralisée par le pouvoir antitrypsique du sérum, attribué généralement aux lipoides du sérum (en majorité, acides gras non saturés). Là encore, la protéase leucocytaire souligne et entretient la congestion, l'inflammation du pourtour de la plaie.

Les mucopolysaccharides, qui résistent aux habituels enzymes protéolytiques sont peut-être atteints partiellement par la présence de l'amylase, telle celle des leucocytes. L'amylase mobilise les mucopolysaccharides par son action sur

les glucides cutanés qui s'accumulent dans la plaie, et permet ainsi l'action des agents protéolytiques. Le pourtour de la plaie est pour cette raison également protégé.

Mais à l'intérieur de la plaie le délitement protéique se poursuit dans un milieu anaérobie. Les polypeptides, acides et toxiques, s'accumulent. Le taux d'acide lactique monte. Le pH s'abaisse encore. A la longue les leucocytes peuvent ne pas survivre et la seconde phase d'infiltration lymphocytaire et histiocytaire commence.

Par la suite, ces particules étrangères ou devenues telles s'amenuisent ; les surfaces de contact augmentent entre elles ; les polynucléaires d'une part et le sérum intermédiaire qui les draine d'autre part interviennent. Le pH s'élève.

Enfin, si la plaie a évité une aggravation du fait de ses germes, la nécrose est éliminée, la réparation conjonctive retrouve un pH convenable et la cicatrisation progresse. Il y a un balancement entre les éléments histiocytaires macrophages, polyvalents, et les fibroblastes qui ont en commun, au cours de la cicatrisation, cette forme jeune, d'allure embryonnaire, mobile, du tissu conjonctif.

Lorsque la plaie s'est nettoyée, lorsque les réactions de défense diminuent dans la plaie, le corps dérive sa fonction vers la formation fibroblastique du nouveau tissu conjonctif, du bourgeon charnu. Les lymphocytes ont tendance à remplacer les polynucléaires dans la plaie jusqu'à la réparation complète.

La protéolyse prépare la régénération. Elle neutralise les produits toxiques par des phénomènes enzymatiques. Elle engendre l'ébauche de la réparation tissulaire.

Toute perte de substance cutanée est contaminée. La dévitalisation est une cause de la surinfection qui lui est toujours liée.

Inversement, une infection peut être le facteur déclenchant d'un ecthyma sur une jambe mal vascularisée.

Lorsque les tissus nécrosés ont été excisés ou détergés — éliminés —, la plaie a tendance à se stériliser. Son potentiel de réparation est tel qu'il est orienté à ce moment-là : tant le terrain, que le sous-sol immédiat, et que la plaie même. Des expériences ont depuis longtemps prouvé qu'une ligature artérielle peut réveiller longtemps après une blessure, une infection locale jusqu'alors latente. Ces ligatures en troublant l'irrigation diminuent la résistance des tissus et préparent le terrain à l'invasion microbienne, et surtout le développement des germes anaérobies très nécrotiques.

La stase, l'exsudat et l'anoxie tissulaire font de même.

NADAL, (42) qui a étudié par culture la flore de 25 ulcérations chroniques non spécifiques, a trouvé une flore variant toujours de :

- | | | |
|---|---|---|
| — cocci gram + aérobie | { | Staphylocoque blanc ou doré |
| | | Streptocoque |
| | | Entérocoque |
| — aux bactéries gram —
ou prenant faiblement
le gram. | { | Entérobactéries : |
| | | ● Protéus |
| | | ● Colibacilles et paracoliba-
cilles |
| | | ● Pseudomonas aeruginosas |
| | { | Bacilles diphtériques ou pseudo-
diphtériques. |
- des anaérobies stricts (cocci gram -) pouvant en profondeur vivre masqués par les précédents.

La plupart de ces germes ne se rencontrent pas sur la peau normale, du moins de façon stable, sauf le staphylocoque blanc, les microcoques et les bacilles diphtéroïdes.

Les ulcérations superficielles ont une flore de cocci gram + positif aérobie entretenant un état de pyodermite superficielle. Mais le staphylocoque est déjà nettement nécrotique (hémolysine 0) en tissu mal vascularisé, privé d'oxygène.

Les ulcérations profondes montrent quelquefois des cocci gram +, avec quelques passages vers l'anaérobiose, le plus souvent une flore bactérienne gram —, pour laquelle la nécrose des tissus constitue un milieu particulièrement favorable à la prolifération.

Ces germes sont des hôtes habituels du rhino-pharynx ou de l'intestin, parfois de la peau. Mais quelques questions peuvent alors se poser :

— **KOURILSKY** pense que le Staphylocoque doré peut dériver du Staphylocoque blanc par exaltation de virulence en tissu nécrosé ;

— les bacilles gram — peuvent avoir sur la peau non traumatisée certaines spores de résistance gram + ;

— peut-être s'agit-il en certains cas d'une faute d'hygiène ?

— ici et là, d'une similitude de mode d'action, de comportement vis-à-vis de matières en voie de nécrose, avant d'être une similitude de nature, d'origine, prouvée par des études bactériologiques (en particulier pour le *Proteus*) ;

— de localisations secondes à partir d'un foyer rhinopharyngé ou intestinal, de la même manière que **LORTAT-JACOB** le prouva pour certaines parakératoses infectieuses ; **NADAL** imagine pour les pertes de substance un cycle « entérorénal » du Colibacille.

Le terrain local est très important. Il est certain que les germes se développent à la faveur d'une effraction cutanée, d'une petite nécrose locale.

Dans un deuxième temps, ces conditions étant ainsi créées la flore bactérienne gram — va pouvoir apparaître et intensifier les phénomènes nécrotiques, si la plaie n'est pas détergée.

Ainsi, ces germes s'associent et préparent l'action les uns des autres. Dans l'ordre :

Les cocci gram aérobies, puis les bactéries gram — et enfin dans les anfractuosités les cocci gram + anaérobies.

Le *Pseudomonas Aeruginosa*, habituellement antagoniste des entérobactéries, associe parfois ses fonctions protéolytiques avec celles du *Proteus* dans certains escarres et ulcères de jambe.

Certains germes comme le Colibacille, le Staphylocoque, le Streptocoque, peu protéolytiques exaltent cette qualité en association :

ainsi le staphylocoque doré et le streptocoque microserophilus.

Des germes non pathogènes y acquièrent une importance par leur symbiose avec d'autres germes pathogènes ou simplement par leur présence en tissus nécrosés.

Il est intéressant de noter que la flore d'une perte de substance est toujours la même — quelle que soit son origine — mais varie. Elle peut apparaître, disparaître, s'associer, suivant l'importance et l'étendue de la nécrose, l'irrigation et l'exsudation, et la détersion spontanée ou thérapeutique. Ce sont des germes qui vivent, pourrait-on dire, en symbiose avec la perte de substance et dont les propriétés nécrosantes et lytiques s'y associent avec les siennes.

VILAIN a pu dire à propos de l'escarre que « l'infection est quasi indispensable et que sans les diastases microbiennes l'élimination serait encore plus lente ».

GATE, en recouvrant une grande brûlée d'une tente en plastique à atmosphère stérile, a stoppé complètement l'évolution de l'escarre vers la détersion et après un long délai a été obligé d'exciser les tissus nécrosés, fermement adhérents au sous-sol.

Il n'est pas question ici d'envisager :

— ni les plaies infectées, les pyodermites profondes,

— ni les plaies de guerre, les gangrènes cutanées où la virulence et l'association de germes anaérobies-aérobies ont provoqué et étendu la nécrose et la perte de substance (tout le pronostic est autant celui de l'infection que de la débilité de l'état général) ;

— ni les cas de phagédénisme cutané, de symbiose microbienne toujours complexe, parfois d'inoculation où l'ulcération s'étend selon un bourrelet criblé d'abcès. Sa pathogénie et sa thérapeutique sont dominées par le problème de l'immunité à cette plaie (**DUPERRAT**).

WAKSMAN (59) pense que des systèmes enzymatiques très complexes sont produits par ces formes inférieures de vie et que beaucoup d'inter-réactions existent entre les processus métaboliques, la composition du milieu et les conditions environnantes.

Toute modification de l'équilibre de microorganismes provoque des changements à la fois qualitatifs et quantitatifs de la population microbienne. Sont d'une importance particulière :

l'oxygène, l'humidité, le pH, toutes les conditions physiques du substrat considéré comme un tout.

PASTEUR pensa le premier que la consommation d'oxygène par les bactéries aérobies rend favorable les conditions de développement des anaérobies.

BABIN, (2) dans sa thèse, incrimine davantage la présence de réducteurs que l'absence d'oxygène dans les substrats des cultures d'anaérobies, or les composés réducteurs se concentrent dans le milieu ambiant de la plaie, lors d'une exsudation anormalement prolongée.

TISSIER, (53) dans son étude sur les plaies de guerre, conclut que deux choses sont nécessaires à la germination des anaérobies :

- des tissus privés de circulation sanguine,
- la présence d'aérobies.

Le microbisme d'une perte de substance cutanée est fonction de l'étendue des lésions dévitalisées, et la nécrose a permis le développement d'une flore mixte aérobie-anaérobie. Le moment de la détersion ramène une prévalence aérobie et le microbisme, à la fin de la réparation est le

même qu'au premier jour. Mais toute trace de tissus mortifiés, comme tout corps étranger, doit faire craindre une population aérobie-anaérobie et l'extension de la nécrose. Il y a concentration autour des tissus mortifiés, de toxines, de diastases protéolytiques de certaines associations. La population microbienne d'une perte de substance apparaît ainsi comme une raison supplémentaire à l'accumulation de polypeptides. L'action histolytique des anaérobies des plaies est un phénomène complexe où joue l'action directe des germes et surtout l'action des produits de désintégration que provoque leur développement à l'intérieur des tissus.

En conclusion, les germes se développent dans un milieu de culture favorable : la nécrose, et nous devons envisager non seulement ce milieu de culture favorable mais les réactions tissulaires locales qui l'influencent par leur évolution.

C'est le cas particulièrement net d'une plaie très ischémique : l'escarre de décubitus.

L'état physico-chimique est dévié en permanence. Les réactions de voisinage : l'inflammation du pourtour et ses troubles sympathiques, les œdèmes segmentaires, les réactions de fibrosclérose, sont responsables par la compression prolongée, de l'étendue évolutive de la nécrose.

Le spectre microbien s'élargit. Les diastases se concentrent et étendent la plaie jusqu'à ce que les conditions périphériques aient été modifiées.

Ainsi les tissus sphacelés, les tissus mal irrigués, par suite de l'œdème, de la stase, des thromboses sont voués à une série de transformations où s'associent :

- ferments autolytiques,
- ferments leucolytiques,
- ferments microbiens.

(Noël FIESSINGER (11)).

Le risque microbien rend indispensable — peut-être arbitrairement — d'opposer la plaie suppurante à la perte de substance chronique. La virulence des germes explique pour la première la progression de l'inflammation. Par lymphangite et adénopathie, elle peut être le début d'une grave diffusion.

— La population microbienne de la seconde ne suit que son évolution. Elle n'en est que le reflet.

« L'infection, dit **VILAIN**, marque le pas ».

Ici, le principal problème **local**, est de nettoyer la plaie de ses fausses croûtes, ses dépôts nécrosés, sa « couenne » son sphacèle, pour qu'elle puisse se réparer elle-même, et de s'opposer à la surinfection dans la mesure où une exaltation de germes risquerait de faire verser cette perte de substance en plaie suppurante ou gangréneuse.

Au cours de l'ulcère de jambe, le risque tétanique est fréquent car le foyer passe inaperçu devant la gravité toxinique.

Les macrophages, les polynucléaires eux-mêmes peuvent devenir un danger.

Lorsqu'une plaie cicatrise en première intention, l'épiderme progresse sous la croûte, lysant les adhérences avec l'aide de diastases leucocytaires.

Mais lors de la réparation d'une perte de substance cutanée ils s'accumulent et les cellules dévitalisées compromises par les troubles circulatoires et les différents produits toxiques leur sont vulnérables.

Les réactions de défense évoluent schématiquement en deux phases :

— l'inondation sérique et l'envahissement cellulaire, les germes nécrotiques, les ferments protéolytiques, les produits toxiques de dédoublement protéique, ont tendance à aggraver les lésions. Puis, au moment où les tissus nécrosés adhèrent au socle conjonctif, l'exsudation, les polynucléaires, les germes contribuent à former le sillon d'élimination de

l'escarre, à détacher les fausses croûtes. La protéolyse est un bienfait puisqu'elle sépare les tissus mortifiés des tissus vivants en les clivant.

L'inflammation est à l'origine de ces réactions de défense. A la limite des tissus nécrosés, le déroulement de la protéolyse sollicite l'exsudation et la diffusion diastasique qui l'accomplit. L'exsudat neutralise cette acidité et élimine les déchets.

Les parties saines des tissus nécrosés se clivent. La plaie se déterge. Dès lors la matière conjonctive est orientée vers la réparation : à la fois contraction des berges et bourgeonnement du fond de la plaie.

La contraction des berges, plus que le bourgeonnement, est liée étroitement à l'état des tissus périphériques. Leur souplesse et leur réaction morphologique doivent être intactes. La contraction n'est pas nécessaire et l'épiderme pourra régénérer, la plaie cicatriser, que la perte de substance se contracte ou non. Mais la plaie ne se contracte plus si elle est couverte ou épidermée.

La contraction est d'autant plus marquée qu'elle aura débuté précocement sur une plaie bourgeonnante après un bref temps mort. Dans certains cas, elle peut être évaluée à près de 90 % de la totale réparation. Par contre, une infection des tissus en voie de nécrose interdit la contraction. Une inflammation prolongée, qui aura fait évoluer vers la sclérose ce socle de certains ulcères finit par empêcher définitivement toute contraction.

Toutes les observations différencient cette contraction précoce de l'évolution ultérieure du tissu conjonctif. La déshydratation, une fibrose plus ou moins compacte peuvent être la source de certaines cicatrices déformées et rigides, et de leurs troubles fonctionnels séquelles.

Pour beaucoup de plaies limitées, mais gênées par leur sous-sol et n'ayant pas tendance à la réparation le problème esthétique et fonctionnel n'a pas une grande importance. La contraction des berges n'intervient pratiquement pas. L'objet d'une thérapeutique locale est d'obtenir la cicatrisation et d'éviter la récurrence.

Le bourgeon charnu est l'expression active du tissu de granulation. **PERDU**, (43) dans sa thèse, en a décrit schématiquement la coupe. Elle montre la nature de ce tissu de granulation, résultat d'irritations permanentes. Une minime réaction de défense persiste au-devant de l'organisation conjonctive :

1) au contact superficiel du bourgeon charnu : des polynucléaires plus ou moins altérés.

2) Puis, tandis que les polynucléaires se raréfient, de jeunes capillaires, se constituent, plages syncytiales vers la périphérie, nettement luminés vers le centre, entourés d'un « manchon » de fibroblastes, d'un fin réseau réticulinique, de fibrilles jeunes.

3) La base du bourgeon charnu est très riche en cellules :

- encore quelques rares polynucléaires,
- de grandes cellules embryonnaires très basophiles,
- des cellules mobiles inflammatoires histiocytaires les unes jeunes de traits lymphocytaires, les autres, au protoplasme plus abondant,
- une surcharge éosinophile de certaines d'entre elles,
- des fibroblastes qui se fixent autour des capillaires.

La richesse en fibres collagènes s'accroît également en profondeur, dans leur voisinage. Les fibrilles initiales se condensent plus loin, par gélification, polymérisation de la substance fondamentale.

- des mastocytes, basophiles, présentent une métachromasie de leurs granulations au bleu de **UNNA**, au rôle complexe et mal connu, mais chargée d'héparine, dont la vertu anti-exsudative, anti-hyaluronidase, est importante en freinant l'exsudation inflammatoire.

Tout le bourgeon charnu baigne dans un liquide interstitiel riche en matière protéique, glucidique, lipidique et d'éléments minéraux, vitaminiques et enzymatiques. Le bourgeon charnu comble ainsi la perte de substance d'un tissu de granulation. Il progresse, si rien ne l'arrête, selon une vitesse constante.

Le tissu de granulation résume au fur et à mesure de sa croissance et de sa maturité, à la fois :

- **en surface**, la persistance du caractère inflammatoire du bourgeon charnu de régénération, jusqu'à ce qu'un épiderme l'ait recouvert ainsi que les risques inhérents à sa vulnérabilité et à la plasticité de sa constitution.

- **en profondeur**, son organisation et sa maturité fibreuse, qui l'éloignent du sous-sol.

La couche superficielle siège sous ce « manteau » de polynucléaires, exsudat séro-fibrineux, où persistent encore quelques germes, habituellement aérobies : fréquemment des streptocoques. Cette couche superficielle est la zone d'activité du bourgeon charnu. Elle est pauvre encore en fibrilles, riche en néo-capillaires. Cette zone saigne facilement.

En profondeur, apparaît une formation de plus en plus dense en tissu fibreux aux dépens de la nature angiogène superficielle. Cette zone est résistante, elle saigne peu.

Quant à l'épidermisation, elle est fonction de l'équilibre de la plaie. Elle retrouve les conditions qui lui étaient données par la plaie cicatrisant en première intention. La régénération dépend à la fois :

- de **raisons purement mécaniques** : la reconstitution de son sous-sol,

— de la **persistance d'un exsudat de surface**, qui lui apporte :

- le **milieu** nécessaire à sa progression, témoin des phénomènes lytiques qui ont occupé le début de la réparation.
- et les **matériaux** nécessaires à sa cohésion.

— de la **maturité angiotique du sous-sol conjonctif** lorsque le pH élevé lors de la grande activité fibroblastique s'est atténué. A ce moment, l'épiderme peut progresser ; à ce moment-là seulement, car la maturité angiotique est éphémère et une évolution vers la fibrose du tissu conjonctif le rend inapte à recevoir le nouvel épiderme. Un arrêt de l'épidermisation peut donc dépendre dans des conditions purement physiologiques :

1° — d'une maturité trop rapide du nouveau tissu conjonctif.

Lorsque l'épiderme a recouvert la périphérie d'une plaie, le centre conjonctif peut ne plus présenter cet équilibre de croissance, nécessaire à la cicatrisation. L'épiderme ne fait plus aucun progrès, puis repart avec un nouveau bourgeonnement.

2° — De l'éloignement fonctionnel et organique du sous-sol et des gros vaisseaux : réparations conjonctive et épidermique s'arrêtent. Le métabolisme de la plaie a une activité réduite. La plaie tend à devenir inerte.

3° — Un pouvoir de régénération propre de l'épiderme qui s'atténue avec l'étendue de la perte de substance.

Nous ne traitons :

— ni les accidents inhérents à une surinfection

et leur évolution $\left\{ \begin{array}{l} \text{soit en plaie infectée} \\ \text{soit en granulome inflammatoire} \end{array} \right.$

par le passage du stade angiomeux,

— ni ceux inhérents à une pathologie du bourgeonnement, qui lui sont en partie liés, puisque le même botriomycome relève souvent d'irritation infectieuse sur une région privilégiée ou sur un fond général de réponses hormonales prolifératives.

L'influence des hormones prophlogistiques, minéralo-corticoïdes est encore plus nette sur ces bourgeons mous, œdématisés, hémorragiques des brûlés par exemple.

Le premier risque d'une perte de substance cutanée est, nous l'avons vu, l'extension de la nécrose et de la protéolyse. Le premier objet à une thérapeutique locale est de limiter cette nécrose et de l'éliminer pour permettre la réparation.

Le second risque est sa chronicité. La réaction inflammatoire du pourtour reste orientée vers une réaction de défense. Cette réaction de défense contre la nécrose superficielle, le sphacèle, les croûtes qui se reforment, est insuffisante et surtout s'épuise, comme risque de s'épuiser la réparation du tissu conjonctif, qui est sollicité imparfaitement : il n'y a pas de bourgeon charnu.

Les croûtes adhèrent à la nécrose superficielle en une « couenne » crème, élastique. Les bords sont taillés à pic, parfois infiltrés et durs, ou au niveau du socle conjonctif, couronnés d'une hyperkératose feuilletée, ou parfois verruqueuse dont il faudra les débarrasser.

Le socle conjonctif lui-même, parfois à nu, offre un aspect rose pâle, mat, inanimé, sec ou bien est recouvert d'un enduit gélatiniforme, parfois purulent par points.

Les travaux d'ISIDOR (30-31) ont montré, en effet, le déséquilibre important du tissu de granulation apparu au cours de la réparation de la plaie devenue atone : principalement, l'abondance de glycogène et de mucopolysaccharides. Par ailleurs, durant toute cette période qui précède le bourgeonnement, prévaut le groupe hormonal des glyco-corticoïdes anti-inflammatoires.

En effet, lorsque l'histamine et l'acétylcholine de la plaie ont déclenché les phénomènes inflammatoires locaux, ils étaient influencés par les hormones minéralo-corticoïdes, mais le seuil de l'histamine s'élève rapidement et son action s'atténue ; à la réaction sympathique et adrénergique initiale qui persiste, répond une prépondérance du groupe hormonal catabolisant de l'A.C.T.H. et des glyco-corticoïdes, durant tout ce « temps mort » de la cicatrisation d'une perte de substance et par extension durant la stagnation de la plaie atone.

Nous n'entrevoyons ces réactions générales que dans la mesure où elles nous permettent de comprendre la signification d'une plaie qui se déterge et est influencée partiellement par leurs médiateurs chimiques. Elles n'ont pas de traduction clinique précise, si ce n'est lorsqu'elles s'insèrent, en certains cas, dans le cadre étiologique de cette perte de substance : un diabète.

Au fur et à mesure de cette longue phase, la réaction inflammatoire du pourtour, limitée, et orientée vers une réaction de défense, trouve précisément des conditions défavorables pour ébaucher sa régénération. L'observation d'une plaie atone montre le déséquilibre entre :

- la substance fondamentale du tissu conjonctif, qui joue un rôle important lors des manifestations d'exsudation,
- et la genèse des fibrilles collagène, le métabolisme et la synthèse de la matière protéique.

ISIDOR décrit ainsi l'histologie des plaies atones :

- l'épiderme bordant s'est énormément et irrégulièrement épaissi. Il est hyperacanthosique. Mais il s'arrête court au bord de la perte de substance et il ne présente pas de mitose.

Par contre il présente un taux glycogénique important.

— Le tissu de granulation est lui aussi surchargé de glycogène. Il repose sur un feutrage collagène important et le réseau réticulinique est particulièrement développé. La réaction à l'acide périodique de **SCHIFF** colore intensément ses couches profondes et révélerait une condensation anormale de la substance fondamentale.

Enfin, le tissu de granulation, les papilles dermiques et même les espaces qui séparent en profondeur les fibres collagènes, sont « infiltrés en masse » par un nombre important de « cellules volumineuses, arrondies ou ramifiées » bourrées de granulations ortho ou méta-chromatiques au bleu de **UNNA** et de toluidine.

Malgré leur ressemblance avec les granules mastocytaires, des études histochimiques précises (traitement par l'héparinase) ont montré que ces granules n'avaient pas la structure complexe de ceux des mastocytes, qu'ils disparaissaient complètement au traitement enzymatique et qu'il s'agissait en l'occurrence d'histiocytes héparinophages. La physionomie d'une telle perte de substance peut permettre de présumer l'importance qu'a pu lui apporter, au cours d'une lente évolution, une exsudation prolongée, mais limitée et en définitive insuffisante comme en témoigne :

- La couche supérieure, encombrée et anfractuée plus ou moins de débris nécrosés et de fibrine, de polynucléaires souvent altérés, de germes,

- La condensation des mucopolysaccharides du pourtour inflammatoire jusqu'au feutrage collagène profond,

- L'hypersécrétion mastocytaire, mais l'utilisation incomplète de l'héparine et le passage de nombreux histiocytes vers un rôle d'héparinophages,

- La réserve importante de glycogène et la rareté des mitoses.

Plusieurs chercheurs ont souligné l'hypothèse d'une liaison étroite, d'un antagonisme entre le métabolisme anormal des mucopolysaccharides et celui des protéines dermiques.

C'est la conclusion d'**ISIDOR** à son étude des plaies atones ainsi que celles de :

GLASSER et **FONCIN**, **BINET**, **COTTENOT** et **TANRET**, qui cite. Ces auteurs incriminent une insuffisance des radicaux sulfhydriles libres au niveau de la plaie.

ISIDOR (30) a proposé un traitement général par les acides aminés soufrés, en particulier la méthionine. Mais les conclusions de cet exposé ne sont pas de considérer, *en soi*, le déséquilibre du métabolisme révélé au niveau de cette plaie inerte, le problème n'est pas de traiter une plaie atone, comme il n'est pas non plus de déterger simplement mécaniquement une plaie, en ce sens qu'une plaie véritablement atone relève souvent d'une pathogénie générale complexe et assez imprécise pour que de nombreuses thérapeutiques aient pu être proposées.

Il en est ainsi des traitements placentaire, embryonnaire, hormonal, somatotrope, le sérum de Bogomoletz, la trophormone ou les stimulations locales par physiothérapie, poudre d'hématies, essences terpéniques, vitamines A, D.

A l'opposé, la simple détersion est assurément un geste de propreté, mais elle ne présente, bien entendu, une efficacité que lorsqu'une plaie est encore capable de se réparer.

Le problème est de poser la signification de la détersion et son opportunité vis-à-vis de la guérison d'une plaie.

Pour notre expérimentation, nous avons repris l'utilisation des propriétés biologiques de la papaïne, extraite de *Carica Papaya*. Elles ont fait l'objet de nombreux travaux, mais sont particulièrement mises en évidence depuis 1948 par les recherches françaises de **RIGAUD**, (48-49), **BRISOU**, (7) **BABIN** (2) et leurs collaborateurs.

Le latex de ce fruit tropical est très connu et la papaïne en est isolée depuis 1879.

Les études cliniques ont été inspirées par l'usage empirique du lait de Papayer, qui remonte à l'antiquité. Les indigènes des Antilles l'apposent sur des plaies, des furoncles, des anthrax.

Après la première expérimentation de **GARCIN** en 1936 le pouvoir détergent de la papaïne a retenu l'attention, en France, de **CHAMPY**, **SEZARY**, (51) **JOULIA**, (32) **RAVINA** (47) et récemment **CAZENAVE** (36) et **BERNARD** (5).

C'est une substance complexe, purifiable, dont la fraction protidique est réductrice. C'est une forte protéinase, dont l'activité dépasse celle de la trypsine et des enzymes et proenzymes streptococciques. Elle présente une activité égale au complexe protéolytique du *Clostridium histolyticum*. L'oxygène, les oxydants l'inhibent. Cette protéinase s'est révélée expérimentalement polyvalente vis-à-vis de diverses matières protéiques. Elle hydrolyse 2.000 fois son poids de fibrine. Des caillots sanguins sont lysés, à 37° en 5 à 10 heures, le coagulum en milieu oxalaté de Staphylocoques pathogènes en 9 à 10 h.

Le pus est fluidifié, ses éléments cellulaires nécrosés, sont lysés (histiocytes puis polynucléaires) jusqu'à la désagrégation nucléaire en certains cas.

Des structures plus complexes peuvent être hydrolysées (la gélatine). La papaïne possède une action collagénasique, importante sur une perte de substance encombrée de tissus conjonctifs nécrosés.

L'étude chromatographique sur papier des hydrolysats confirme l'existence de peptides à poids moléculaire peu élevé, et pour la fibrine d'acides-amino.

Le pH d'action optimum varie suivant les substrats,

ainsi, pour la fibrine il est de 6,5 — 7

pour le collagène de 5,5

pour la gélatine de 5,5 — 6.

Il se situe aux environs de l'acidité relative du temps de détersion d'une plaie, soit 6,3, 6,9. D'ailleurs, à un pH théorique de 9, l'action protéolytique n'est inférieure que de 25 % à son chiffre d'activité optimum. L'action est lente

la 1ère heure, maxima de la 6ème à la 12ème heure, puis décroît. Sa durée est fonction de la concentration de l'enzyme sur la surface de la plaie et inversement proportionnelle à la vitesse d'oxydation.

Il est souhaitable de rester dans les limites d'une protéolyse physiologique. D'une façon générale, l'excès de substrat tend à accroître l'activité enzymatique. La papaïne est d'autant plus active que son substrat est riche en corps réducteurs, un milieu pour anaérobies ; c'est le cas de la nécrose d'une perte de substance.

Le titre de l'enzyme utilisé est modéré.

La papaïne est également douée d'un pouvoir bactériostatique vis-à-vis de différents germes.

BABIN (2) a démontré l'inhibition complète d'une culture de streptocoque hémolytique C, et une bactériostase de 72 heures pour le staphylocoque doré par une solution papaïnique à 1 %, en pH neutre. C'est une simple bactériostase. Lorsque ces germes sont repiqués en bouillon ordinaire leurs cultures restent normales. Cette propriété, comme la protéolyse, est influencée par le milieu réducteur du substrat. La papaïne est le seul enzyme protéolytique qui ait ce pouvoir. Elle sensibilise ces germes dont la croissance est liée d'une part à l'action des polynucléaires, des éléments cellulaires de défense, d'autre part à l'action des antibiotiques.

Par contre, elle est sans action sur les bactéries gram —. Le *Proteus*, le *Pseudomonas Aeruginosa*, l'*Escherichia Coli* ont en sa présence une culture normale. Seuls certains bacilles coliformes ont une culture ralentie. Elle favorise surtout la croissance des germes anaérobies stricts que l'on rencontre une fois sur cinq dans les anfractuosités d'une perte de substance.

Parallèlement à son action bactériostatique, la papaïne est capable de neutraliser les toxines tétaniques et staphylococciques (**VELLUZ, PELLUCHON**).

Mais la seule papaïne est insuffisante à une plaie. Une trop forte activité protéolytique n'est pas à rechercher. La bactériostase serait encore faible, et le risque d'anaérobiose accru. La bacitracine lui a été associée. Cet antibiotique de **MELENEY** et **JOHNSON** est obtenu par filtration et épuration d'une culture de *Bacillus Subtilis*.

La Bacitracine est stable.

Elle n'est pas hydrolysée par les enzymes protéolytiques.

Elle est inactivée, comme la papaïne :

en milieu oxygéné,
par les sels de métaux lourds,
par les antiseptiques.

Elle est active contre la plupart des coccigram + des plaies nécrotiques :

les streptocoques hémolytiques,
le streptocoque non hémolytique,
le staphylocoque doré,
les microcoques,
les cocci gram + anaérobies, dont les cultures sont
exaltées par la papaïne.

Son spectre d'activité est un peu semblable à celui de la Pénicilline mais il le déborde nettement.

La Bacitracine est bactériostatique et bactéricide. Elle est peu absorbée et se concentre in situ. Elle a une action locale rapide.

Les germes non pathogènes en symbiose ou non dans les tissus nécrosés et producteurs de pénicillinase ne l'inhibent pas.

Les accidents cutanés allergiques sont rares :

0,5 à 1 % contre 6 % avec la Pénicilline (**MELENEY**).

Elle lui est préférable.

Une résistance peut apparaître mais elle est lente et progressive. Elle est peu élevée.

Elle ne met en cause qu'elle-même.

La Bacitracine n'est détruite :

- ni par le sang,
- ni par le pus,
- ni par les tissus nécrosés.

Elle est sans action sur les Entérobactéries que nous savons fréquents dans ces tissus nécrosés.

Mais les associations y sont la règle, la Bacitracine rompt certains équilibres pathogènes. Le problème est différent de celui d'une plaie suppurante ou d'une dermatose infectieuse rebelle, dont les germes devront être isolés et testés par antibiogramme.

En conclusion, elle présente les qualités d'un topique antibiotique que réclame ROBINSON, cité par DUPERRAT :

- être efficace,
- avoir un faible pouvoir de sensibilisation,
- n'avoir pas à être prescrit par voie générale.

Nous avons utilisé la préparation suivante, que nous remercions les Laboratoires Français de Thérapeutique de Bordeaux d'avoir bien voulu mettre à notre disposition :

Extrait d'hydrosoluble purifié de papaïne	
de titre protéolytique 300	5 g
Bacitracine	6.000 U
Excipient gras	100 g

Dans certains cas où le sphacèle était très important nous avons utilisé une pommade où la concentration de papaïne avait été portée à 7,5 %. Elle fut bien supportée, mais n'a pas apporté d'avantage sur le temps de la détersion. Les pansements renouvelés quotidiennement, l'effet nous a paru identique.

Lorsque la plaie était comblée par un bourgeonnement rouge, turgescant, parfois légèrement hémorragique mais encore sanieux, nous avons utilisé une pommade où avait été ajouté à la préparation précédente de l'acétate d'hydrocortisone dans la proportion de 0,5 %.

Nous avons utilisé couramment ces préparations à la consultation du Docteur **VILAIN**, dans le Service de M. le Professeur **CORDIER** (Clinique Chirurgicale de la Pitié).

Des malades venaient nous présenter :

- des ulcères de jambe,
- des maux perforants plantaires,
- des escarres,
- des plaies qui avaient été causées par des agressions particulièrement nécrosantes,
- des plaies contuses, mal détergées ou des ulcérations post-traumatiques,
- des nécroses post-chirurgicales, où l'intervention avait dû être pratiquée à leur limite d'indication,
- des plaies « trophiques », sphacéliques ou non, rebelles, présentant un retard de cicatrisation spontanément ou à la suite d'applications intempestives soit de cortisone, soit d'antiseptiques divers.

L'enzyme était pour nous un test des possibilités de ces plaies. Elles exigeaient au plus tôt un pansement actif à cet égard. Parmi les malades hospitalisés, certaines nécroses, certaines pertes de substance étendues étaient traitées en l'attente d'une plastie par la pommade papaïne-bacitracine.

Sur la plaie étendue et ischémique que représente l'escarre de décubitus, une application trop importante et hermétique de pommade grasse risque de provoquer une macération gênante, avant que la plaie ne puisse être détergée. Nous avons préféré la solution extemporanée de la préparation suivante, recouverte d'une gaze demi-grasse :

Extrait hydrosoluble de papaïne (titré 300)	0,20 g
Bacitracine	6.000 U.

L'association est stable.

BRISOU a vérifié que la sensibilité limite d'une culture de Staphylocoques dorés à la Bacitracine (0,17 U) était retrouvée après extraction de cette préparation et même dépassée.

L'étude du pouvoir inhibiteur sur la croissance de
Staphylococcus Aureus

et de Streptocoques hémolytiques A

de la Bacitracine seule et en association avec la papaïne révèle que le titre de Bacitracine en association est supérieur de 10 %. D'autre part, **BRISOU** vérifia que l'activité protéolytique de la papaïne était constante et n'était pas perturbée par son association avec la Bacitracine.

Les téguments entourant une plaie chronique recouvrent des tissus conjonctifs déséquilibrés par l'inflammation prolongée, la stase et l'acidose. Ils sont toujours fragiles.

L'application doit être limitée au sphacèle, en quantité strictement suffisante pour qu'elle ne déborde pas sur les tissus avoisinants, une fois posée la compresse.

Elle se fera tous les jours tant que le tissu de granulation n'apparaît pas. Les applications seront alors espacées tous les 2 ou 3 jours, si la plaie est encore sanieuse, si le bourgeonnement n'est pas franc. Le départ de l'épidermisation, un liseré opalin, n'est pas une contre-indication, mais la détersion devra être menée prudemment, jusqu'à ce que le bourgeonnement s'équilibre avec une épidermisation régulière. Il est la plupart du temps inutile de poursuivre jusqu'à cicatrisation complète l'application de l'enzyme. La plaie sera alors pansée avec une compresse sèche, après nettoyage au Dakin, ou imbibée d'une préparation cortisonée si le bourgeonnement est exubérant, quitte à reprendre l'application si la plaie s'est à nouveau endormie.

A chaque pansement, la plaie sera nettoyée avec un coton monté ou à la pince, des tissus nécrosés, libérés du socle conjonctif. Eau de Dakin, eau oxygénée, éther seront proscrits tant que sera utilisée la préparation papaïnée.

Quelle est l'action de la préparation papaïne-bacitracine ?

1 — sur une plaie encore récente, la nécrose, les germes, l'accumulation des éléments cellulaires de défense, l'inondation sérique représentent un danger aussi grand que la persistance de cette plaie et son évolution possible vers l'inertie.

Une protéolyse rapide et complète permet de libérer la plaie :

- a) de ce foyer de nécrose extensif, qui est aussi un risque de diffusion microbienne,
- b) et, au fond, d'une **réaction de défense exagérée** sur un sous-sol insuffisant, autrement dit, du premier temps de la réaction inflammatoire.

La détersion permet une atténuation de l'exsudation et l'orientation du pourtour inflammatoire dans le sens de la réparation, c'est-à-dire le deuxième temps.

2 — Sur une plaie chronique, l'encombrement par les débris sphacéliques, passe au second plan, derrière le risque d'inertie. L'organisation de la plaie a considérablement compromis les possibilités de réparation. Mais ces débris sont encore en partie responsables de cet étouffement. Au fur et à mesure de ses applications, la papaïne élimine les tissus nécrosés, enrobés de fibrine par une longue exsudation. Les débris sont soit collés à la surface du tissu de granulation, soit inclus dans les couches superficielles où ils sont en voie d'élimination, comme « dans les anfractuosités ». La papaïne provoque probablement une clarification du tissu de granulation superficiel. Elle l'acidifie. La plaie réagit par la reprise de l'exsudation et une nouvelle mobilisation des cellules de défense.

Mais la plaie est-elle suffisamment irriguée ?

Il faudra contenir par un bandage élastique une jambe dont la circulation veineuse est un obstacle,

- exciser l'hyperkératose en couronne d'un mal perforant plantaire,

- veiller à l'uniformité des points d'appui par la correction orthopédique,
- faire pratiquer des massages périphériques.

Toute l'action en profondeur est l'œuvre de la plaie même. Les descriptions histologiques qu'**ISIDOR** a faites d'une plaie atone nous révèlent les tendances certaines d'une plaie chronique que nous considérons ici.

La clarification du tissu de granulation, la reprise de l'exsudation, l'amélioration de l'irrigation entraînent probablement une modification partielle de ces tendances, et plus tard, si cela est possible un bourgeonnement sain et l'épidermisation.

Il est permis d'imaginer :

- une modification d'équilibre de la substance fondamentale ;
- un drainage des héparinophages, une baisse du taux de l'héparine ;
- la mobilisation des glucides, la baisse du taux de glycogène ;
- une nouvelle activité mitotique.

Les risques d'une telle plaie résident :

● Non seulement dans cette organisation où se « fige » le tissu de granulation, mais également dans le bloc fibreux sur lequel il repose,

● dans la stase, le déséquilibre circulatoire régional. La protéolyse provoque une exsudation, mais la région inflammatoire, le sous-sol est déjà dans un état d'équilibre très instable.

Nous avons utilisé une pommade grasse.

Dans quelques cas, nous avons vu apparaître, après plusieurs applications, une poussée d'eczéma aux pourtours de la plaie. L'exsudation cutanée était réduite par une solution de colorants, précédés au besoin par une solution faible nitratée.

Peut-être s'agit-il d'une sensibilisation vraie ?

Mais cette réaction a été suivie fréquemment de la guérison assez rapide de la plaie. Cette évolution nous permet d'envisager trois explications :

1° — L'enzyme protéolytique entraîne une exsudation de ces plaies, qui s'accroît avec l'amélioration de l'irrigation. Mais la région est déjà imbibée d'un œdème, entretenu par l'état inflammatoire et la stase.

2° — L'excipient gras limite incontestablement l'exsudation et la fuite plasmatique au sein de la nécrose.

3° — Enfin, au fur et à mesure de la protéolyse des tissus nécrosés, il y a une légère pénétration en surface. Rien ne permet d'une part d'affirmer une pénétration et une action profonde de l'enzyme, à moins d'un titre important, qui ne permettrait plus la défense physiologique des tissus sains. Nous l'avons vu au cours de la réparation spontanée d'une perte de substance.

D'autre part, il est très difficile d'admettre une action de synthèse de la papaïne. Les systèmes enzymatiques ne se conçoivent pas isolément, mais dans une chaîne de réactions étroitement liées vers la biosynthèse tissulaire. Il a pu être dit que l'organisme faisait appel à toutes les pièces d'un « puzzle enzymatique » (**PERRAULT**).

Par contre, une légère pénétration en surface, se traduirait non pas par une protéolyse, mais par des phénomènes allergiques. **CRAPS** a pratiqué des injections intradermiques de ces ferments et proferments. Il provoqua vaso-dilatation, œdème, infiltration de polynucléaires périvasculaire. Ce qui serait confirmer la théorie protéolytique de l'anaphylaxie. Ainsi une réaction cutanée d'allure typiquement allergique, serait déclenchée par l'évolution momentanée de la plaie vers la détersion.

De ces incidents nous tirons deux conclusions :

1° — L'une pratique sur les avantages et les inconvénients de la pommade grasse. Son application évite l'assèchement de la compresse sur la plaie. Hermétique, elle concentre l'exsudation, elle avance la détersion. Mais la régulation interstitielle est-elle déjà compromise par la stase ?

La plaie macère, la peau périphérique s'eczématise. C'est une raison qui nous fait conseiller la prudence dans le mode d'application de l'enzyme sur une plaie chronique au moment de la détersion.

La macération, l'exsudation cutanée sont des excès. La marge de régulation interstitielle est étroite.

La réparation est-elle possible ?

2° — L'autre sur la signification de la détersion papaïnique dans la réparation cutanée.

Nous venons de voir que des raisons régionales : l'œdème, une exsudation excessive, une protéolyse tissulaire diffuse pouvaient provoquer ce qu'un organisme dans sa complexe réaction générale suscite par un contact avec un produit auquel il est sensibilisé.

Ces incidents, bien entendu, ne sont pas à rechercher.

Il reste que la papaïne, enzyme protéolytique, doit être utilisée selon les réactions de défense de la plaie.

Elle provoque à faible titre une protéolyse complète et rapide. Elle règle l'exsudation. Elle permet le bourgeonnement équilibré de la plaie et de la cicatrisation.

OBSERVATIONS CLINIQUES

M. MAI..., 53 ans. — Présente un ulcère malléolaire interne bilatéral, douloureux sur jambes variqueuses.

La jambe gauche a été sclérosée.

Mais la droite présente un gros paquet variqueux. Il souffre également d'œdème bilatéral depuis 1943. La peau est fragile.

Il est vu le 7 novembre et mis à la pommade papaine-bacitracine. La peau est badigeonnée avec une solution de fluorescéine à 0,1 %, la jambe contenue par une bande élastique. L'ulcère gauche guérit rapidement en 15 jours. Mais l'ulcère droit régresse lentement; il est toujours douloureux.

Malgré le remplacement de la pommade P.B. par P.B./hydrocortisone 0,5 %, les applications tri-hebdomadaires sont mal supportées et provoquent une poussée d'eczéma aux pourtours. Elles sont suspendues le 30 novembre.

Des bains au Dakin, et la fluorescéine rétablissent un bon état cutané.

Les applications sont reprises le 14 décembre, mais le P.B. provoque, cette fois, l'extension de l'ulcère.

On prescrit à nouveau nettoyage au Dakin et pansement sec.

Le 21 décembre

L'autre jambe est le siège d'un érythème prurigineux qui disparaît avec des applications de crème à l'ichtyol.

Le 21 janvier, l'ulcère droit est guéri, mais d'une façon mal aisée. Il reste le problème d'une saphène interne probablement peu continente.

*** **

M. MON... — Diabétique de 66 ans, a été frappé à la jambe gauche en juin 1960.

Il s'agit d'une nécrose post-traumatique de la face postérieure de la jambe, lorsqu'il vient consulter le 12 octobre. C'est une escarre verdâtre sans aucune tendance à la détersion. La plaie est douloureuse.

Le 19 octobre, après 8 jours de P.B. l'escarre est très ramollie et il est facile de l'enlever à la pince. La pommade continue à être appliquée, mais très irrégulièrement.

Le 16 novembre, la plaie est propre et bourgeonnante. Le nouvel épiderme est en progression. Les douleurs ont pratiquement disparu.

On continue encore les applications pendant une quinzaine, la plaie diminue.

Mais le 7 décembre la peau périphérique est le siège d'un eczéma. Des bains au Dakin et des badigeonnages d'éosine à 2 % amènent la guérison de l'ulcère et de son pourtour en 8 jours.

Le 22 décembre il ne reste que 2 petits îlots de 3 mm de diamètre superposés, mais la peau du pourtour ayant réagi par un eczéma, elle est traitée par une solution d'éosine à 2 %, la jambe est bandée sur pansement sec, après nettoyage au Dakin. Ainsi, la cicatrisation progresse lentement. Le 18 janvier, le petit ulcère supérieur a disparu. Il ne sera revu que dans 3 mois.

*** **

M. RIC... — Le 10 mai 1960, son pouce gauche est écrasé, et lorsqu'il vient consulter le 25 mai, il montre une perte de substance remplie de fausses membranes jaunâtres, qui est mise aux pansements de pommade P.B.

Après 3 applications, durant une semaine, le nettoyage est correct.

Le 8 juin, la plaie est guérie.

*** **

Mme RAU..., 76 ans. — Diabétique, est atteinte de maux perforants plantaires bilatéraux depuis 6 mois.

Elle est vue le 27 janvier. Elle est traitée par une gaze cortisonnée, l'hyperkératose étant régulièrement excisée ; en mars, guérison à gauche.

Elle est revue le 30 novembre : reprise évolutive au niveau du mal perforant plantaire droit. L'hyperkératose est excisée — la zone nécrosée est épluchée et sur la plaie saignante résiduelle, est appliquée la pommade P.B. 3 fois par semaine. Le 7 décembre, le mal perforant plantaire est cicatrisé, la plaie est saine. On prend soin d'exciser l'hyperkératose.

*** **

Mme PEY... — Est atteinte de maladie de Raynaud. Pendant une interruption du traitement général, survient un panaris compliqué de l'ostéite de la 3^e phalange de l'annulaire gauche; elle est vue le 9 novembre; elle vient d'être opérée mais son bourgeon charnu se nécrose (on note un livedo de l'avant-bras et du dos de la main).

Applications acrodigitales de pommade P.B.

Le 16 novembre après 8 jours de pansement, et la reprise du traitement général, la petite nécrose est facilement enlevée à la pince. La plaie est rose et bien nettoyée. Le 23 novembre, guérison pratique. On continue pendant 2 ou 3 jours le pansement pour un petit point résiduel.

*** **

Mme ROG..., 64 ans. — A un ulcère postphlébitique malléolaire interne droit depuis août 1960, mesurant 1 × 1,5 cm. L'aspect est sanieux, lorsqu'elle est vue le 30 novembre. On applique la pommade P.B. C'est un échec. Le 7 décembre l'ulcère mesure 2 × 2,5 cm, la peau avoisinante toutefois restant en bon état. On prescrit nettoyage au Dakin et pansement sec et le 28 décembre la plaie est guérie.

Un aspect de parakératose à cet endroit fait prolonger quelque temps la prescription des bains de Dakin.

*** **

Mme VIT..., 57 ans. — A présenté après phlébites successives, une gangrène cutanée à la face interne de la jambe gauche en juin 1960.

Cette nécrose provient vraisemblablement d'un épanchement sous-cutané (la malade est traitée dans un service de médecine par les anticoagulants).

Lorsqu'elle vient consulter, fin septembre 1960, c'est une plaie transversale, bourgeonnante et sanieuse de 9 × 4 cm qui est d'abord pansée au tulle gras: elle repose sur un socle très scléreux, et sous bande élastique.

Le 5 octobre on essaie la pommade P.B. 3 fois par semaine. 8 jours plus tard, la plaie est rose et bourgeonnante.

Le 19 octobre, on constate une réaction inflammatoire du pourtour, qui s'atténue avec des applications d'éosine à 2 %. Le port de la bande élastique est douloureux.

Le 23 novembre la plaie cependant a bon aspect; elle a légèrement régressé: 8 × 4 cm.

Fin novembre, pour un aspect hémorragique, on remplace la pommade P.B. par la pommade P.B.-hydrocortisonée 0,5 %. La réaction du pourtour n'en continue pas moins à s'accroître ; elle s'eczématise nettement. Des réactions secondaires apparaissent même aux 2 bras, *le 14 décembre*.

On arrête naturellement les applications de P.B. La plaie est simplement nettoyée au Dakin. Le pourtour badigeonné au nitrate d'Ag. à 1 %, puis à la fluorescéine à 0,1 %, les réactions à distance calmées par un cold cream.

Revue le 28 décembre, la peau est à nouveau en bon état. La plaie ne mesure plus que $4 \times 0,5$ cm.

Le 18 janvier, $1 \times 0,5$ cm.

Il est difficile de conclure, mais il semble qu'il se soit agi ici pour la papaine, qui a incontestablement fait démarrer la cicatrisation — davantage d'une marge d'utilisation très étroite (énorme blindage séro-scléreux périlésionnel) que de sensibilisation vraie et d'échec de la préparation.

*** **

M. GIR... — A subi, par accident de travail, en août 1960, un écrasement du gros orteil droit. L'ongle, qui n'était pas tombé, est simplement sectionné. Il s'incarne et provoque une ulcération récidivante depuis un mois, rebelle à divers traitements cicatrisants.

Lorsqu'il vient consulter le 7 *décembre*, la pommade P.B.H. 0,5 % est appliquée, puis 3 fois par semaine.

Le 14 *décembre*, la cicatrisation est presque totale. Mais devant une tendance granulomateuse (saigne facilement, aspect télangiectasique), on remplace la pommade P.B.H. par une pommade cortisonée à 3 %. Guérison.

*** **

M. GRO... — Est opéré d'une maladie de Dupuytren, stade IV, le 4 octobre. Le petit doigt est conservé.

Le 19 octobre, il revient consulter et nous montre un petit sphacèle cutané à la base du 5^e doigt.

Mis aussitôt à la pommade P.B. 3 fois par semaine, le 3 novembre la plaie est rouge et bourgeonnante, bordée par un nouvel épiderme. Une gaze cortisonée permet une cicatrisation complète.

*** **

M. HAP... — Avait subi l'exérèse de la 3^e phalange du 4^e doigt, en mai 1956.

Le 3 décembre, son moignon est simplement choqué, puis apparaît à son niveau un kératome qui recouvre une zone de nécrose suppurée, lorsqu'il est excisé le 7 décembre on applique une pommade P.B. à 7,5 %.

Le 14 décembre, guérison.

*** **

M. ALL..., diabétique. — Il s'agit d'une ulcération rétro-achilléenne, datant de 2 mois, elle est mise à la P.B. en applications 3 fois par semaine, le 13 septembre.

En 15 jours, la lésion est pratiquement nettoyée.

Le 5 octobre, la plaie est bourgeonnante, mais quelques points persistent et la détersion est poursuivie. A partir du 12 octobre, la plaie est propre, la vascularisation fait beaucoup de progrès. On continue néanmoins le traitement.

Puis la plaie ne s'améliore plus, est à nouveau sanieuse. Il est juste qu'une mauvaise circulation veineuse demande une contention par bande élastique. Le 26 octobre l'effet est favorable. La plaie est à nouveau nettoyée, le bourgeonnement est sain, et apparaît le liseré opalin d'épidermisation.

Le 9 novembre, en une semaine, la plaie d'une superficie de $3 \times 0,5$ cm, est coupée par la progression d'une languette épidermique en deux petits éléments de 4 mm de diamètre. La P.B. n'est plus appliquée. Sous pansement sec, la plaie guérit en 8 jours.

*** **

M. BON..., diabétique, 65 ans. — A été frappé à la jambe gauche en juillet 1960. Il n'y a pas de plaie. Mais une nécrose cutanée apparaît et le 26 octobre il vient consulter pour une perte de substance à la fois très suppurante et bourgeonnante. La jambe est un peu douloureuse, œdématiée et montre des traînées de lymphangite. Un triple traitement est associé :

- antibiotiques par voie générale,
- contention par bande élastique,
- application locale de pommade P.B.

Le 2 novembre la plaie ne suppure plus, bourgeonne.

L'inflammation régionale a disparu.

Le 9 novembre, la plaie est rouge, elle est à niveau de l'épiderme qui commence sa progression.

Les applications de P.B. sont alors suspendues. La plaie est nettoyée quotidiennement au Dakin recouverte d'une compresse sèche sous la bande élastique.

Le 23 novembre, il ne reste plus qu'une plage minimale de 3 mm de diamètre qui se cicatrise en 8 jours.

*** **

M. DEL..., 58 ans. — Présente une escarre de la fesse en voie de cicatrisation et d'abord traitée par hydrocortisone locale. Mais peu de résultat sur ce sous-sol peu bourgeonnant. Etat superficiel sanieux.

Le problème est celui du pli fessier qui empêche une bonne détersion.

Il est vu le 15 novembre, l'escarre est d'abord traitée par une collagénase, mais aucune modification n'est observée.

Le 30 novembre, devant cet aspect à la fois sanieux et un peu bourgeonnant, l'association P.B.-hydrocortisone 0,5 % est essayée.

Le 7 décembre, le malade revient consulter. Le pourtour a très mal supporté la préparation et présente une nette réaction d'eczéma. On prescrit nettoyages au Dakin, et applications d'une solution aqueuse d'éosine à 2 % à la périphérie.

Le 14 décembre, la plaie est cicatrisée, l'eczéma a disparu.

*** **

M. DUP..., 24 ans. — A eu la main droite scalpée le 19 octobre 1959. Il a dû subir une plastie cutanée en novembre, complétée par une greffe de peau mince en janvier 1960. En avril et juin 1960, reconstitution de son index. En fait, au cours de ces divers traitements plastiques, la main broyée et mal vascularisée, a souffert de trophicité cutanée difficile.

Le 23 novembre se posait un petit problème précis : à l'extrémité du moignon, il persistait une petite zone de nécrose au milieu de bourgeons un peu surélevés. Essai de pommade P.B. à l'hydrocortisone à 0,5 %.

Le 30 novembre, les 2/3 de cette plage étaient cicatrisés, le résultat était extrêmement intéressant.

Le 14 décembre, devant la persistance d'un petit point de nécrose, on continue à appliquer la P.B.H.

Mais la peau réagit par un eczéma, et l'on badigeonne le moignon avec une solution de fluorescéine à 0,1 %.

Fin décembre, la peau est en bon état, si ce n'est un petit suintement résiduel dû à une probable nécrose osseuse. La P.B. a tenu son rôle. *M. DUP...* sera repris chirurgicalement.

M. CAP... — A été accidenté le 2 septembre 1960. L'un de ses jambiers antérieurs a été sectionné. Il est suturé mais *M. CAP...* revient consulter le 7 décembre pour une ulcération en zone scléreuse, prétiibiale bien qu'à peu près détergée.

Elle est pansée 3 fois par semaine avec P.B.

Le 14 décembre, la plaie est complètement détergée, présente un bon bourgeonnement et le départ de l'épidermisation.

On continue les applications de P.B. en les complétant par des massages-pétrissages de la zone périphérique. Le 21 décembre, la plaie est guérie.

*** **

M. CRO..., 32 ans. — Est atteint de spina-bifida, et sous un pied bot est apparu un mal perforant plantaire en 1942. Il fut greffé avec succès.

Mais en juin 1960, réapparition de l'ulcération. Une première application de pommade P.B. est tentée à ce moment. Elle est mal supportée. Le malade est simplement mis au repos.

Vers mi-septembre, le mal perforant plantaire est presque guéri, mais *M. CRO...* ayant repris la marche, l'ulcération résiduelle ne fait plus aucun progrès.

A partir du 21 septembre, on reprend les applications bi-hebdomadaires de P.B. en excisant à chaque pansement l'hyperkératose en couronne, et en veillant à la parfaite correction orthopédique.

Le 19 octobre, l'ulcération est punctiforme.

M. CRO... reprend la marche, et cependant, le 30 novembre, le mal perforant plantaire est guéri. On se contente d'exciser le durillon témoin, qui est un risque d'abcès.

*** **

M. LEVV... — Un kyste dermoïde du cuir chevelu existant depuis 30 ans, est excisé au bistouri électrique, le 5 juillet, par crainte de dégénérescence.

La plaie est pansée avec la pommade P.B.

En 15 jours, elle est parfaitement détergée, puis cicatrise complètement au tulle gras.

*** **

Mme JOU... 75 ans. — Est vue le 23 novembre 1960 avec une ulcération strictement unilatérale de la jambe gauche. C'est une grande plage triangulaire, de superficie 10×5 cm. Très douloureuse, non creusante, couverte de bourgeons roses, un peu saignants, légèrement sanieux, reposant sur une sclérose débutante. Il n'y a pas de varices. Un antécédent à cette place, voici 2 ans : il semble s'agir d'un ulcère typique peu profond. La jambe est placée sous bande élastique et l'ulcère pansé quotidiennement avec la pommade P.B. hydrocortisonée.

Le 30 novembre la malade est revue, l'ulcère étant réduit de moitié : 7×4 cm. Il est infiniment moins douloureux, mais prurigineux, les pansements sont sales. Puis l'amélioration est régulière et progressive.

Le 14 décembre, il ne reste plus qu'une petite perte de substance de $5 \times 0,5$ cm. On conseille de ne mettre P.B.H. qu'en petite quantité.

Fin décembre, l'ulcère est complètement cicatrisé, les derniers jours, sous pansement sec.

*** **

M. BAR... — A été brûlé par le contact d'un courant de 220 volts, le 20 mai 1960.

Lorsqu'il est vu, le 15 juin, il présente une petite nécrose cutanée de l'avant-bras gauche, recélant une atteinte probable musculaire. C'est une plaie mal détergée. Elle est pansée quotidiennement avec la pommade P.B.

L'aspect est vite favorable, mais la détersion est lente en profondeur.

Le 29 juin, on voit apparaître le liseré opalin d'épidermisation, mais il faut attendre le 13 juillet pour obtenir une plaie comblée, bourgeonnante. La cicatrisation est alors obtenue en 8 jours sous pansement sec.

*** **

Mme BOC... — Le 22 juillet, vient montrer une plaie du front qui persiste, mal détergée, depuis un accident de voiture datant de 3 semaines (heurte du front contre un pare-brise). L'aspect laisse craindre la présence d'un corps étranger — et, à ce titre, la pommade de P.B. est essayée comme test. Huit jours plus tard, la plaie est propre, la cicatrisation presque terminée.

Mme BOC... est revue les mois suivants, dans le projet d'une correction esthétique, mais la cicatrice se régularise très bien et la chirurgie est écartée.

M. BOR..., 62 ans, diabétique. — A déjà subi l'amputation de 2 orteils en octobre 1958. Il vient consulter, le 11 mai 1960, pour une récurrence de mal perforant plantaire. Il montre, en effet, une hyperkératose plantaire qui présente en son centre un aspect noir caractéristique. Elle est excisée partiellement et un peu améliorée.

Le 1er juin, on prescrit des applications quotidiennes de pommade P.B.

Revue 8 jours plus tard, l'ulcération est moins creusante, moins profonde. Les semelles sont aussi corrigées, l'hyperkératose excisée régulièrement.

Le 15 juin, la plaie est presque comblée et cicatrise complètement en 15 jours.

* * * *

Mme BRU..., 48 ans. — A été atteinte de phlébites bilatérales, en suite de couche, en 1935. Et elle souffre d'ulcère malléolaire interne gauche, qui récidive depuis 22 ans

Cet ulcère est noyé dans une guêtre d'œdème et de sclérose. Il est douloureux.

La P.B. est utilisée, lors d'une de ces récurrences pour laquelle elle vient consulter le 8 juin 1960.

Revue 8 jours plus tard, la plaie est rose, bourgeonnante. Mais, malheureusement, la malade ne revient pas

* * * *

M. COU..., 54 ans. — Est atteint d'ulcère post-phlébitique. Il nous apprend qu'au cours de l'évolution d'un Mal de Pott est survenue une phlébite bilatérale en 1954. C'est une récurrence datant de 5 mois, quand il vient présenter, le 7 décembre, un ulcère malléolaire interne gauche, grisâtre, un peu vascularisé. L'examen des tissus périphériques révèle des troubles trophiques évidents, un œdème dur, les lésions capillaritiques sont importantes : dermite pigmentée, atrophie blanche, télangectasies. Les téguments sont eczématisés.

L'ulcère est pansé quotidiennement avec la pommade P.B. sous bandage élastique.

8 jours plus tard, le 14 décembre la plaie est bien détergée et réduite de moitié. Mais la contention est mal supportée.

Le 28 décembre, la plaie est un peu bourgeonnante, encore sanieuse.

Le malade n'est plus revenu, il était très gêné par d'importants troubles trophiques, une grande sclérose de toute la jambe, la contention élastique qui était nécessaire à la guérison de son ulcère était très douloureuse.

M. DAU... — Vient consulter, le 1er juin, il montre une plaie contuse de la région temporale gauche, datant du 19 décembre passé. La pommade P.B. est prescrite, en applications quotidiennes, momentanément.

Le 8 juin, la plaie a fait beaucoup de progrès. Les tissus sont plus roses. L'essai est encore poursuivi 8 jours.

Le 15 juin, la plaie est rose, bordée même par un liseré d'épidermisation. Mais le résultat est insuffisant pour assurer la cicatrisation.

La plaie est excisée largement au bistouri électrique et révèle un épithélioma spino-cellulaire.

Cette observation rappelle que :

— la détersion peut être rapide, mais la réparation être très vite jugée,

— d'autre part, pour toute plaie rebelle, où l'aspect clinique ne peut être un guide suffisant, la recherche de la nature de l'étiologie est un impératif.

Doivent être vérifiés au moindre doute :

— l'histologie, complétée en certains cas par l'hématologie, si l'on craint un épithélioma, une collagénose, une hémato-dermie (leucémie),

— la bactériologie, ou la mycologie, pour la recherche d'un anaérobie, d'un bacille de Koch, d'un filament, d'une spore responsable,

— la parasitologie (leishmaniose),

— la sérologie (test de Nelson).

Si ces examens in situ sont négatifs,

— un trouble protidique : état pré-cirrhotique, malnutrition,

— un diabète,

— un foyer infectieux occulte,

pourront, s'ils sont corrigés, modifier l'évolution locale et faciliter la thérapeutique à ce niveau.

*** **

Mme FRE... — Son avant-bras gauche a été traumatisé, comprimé, lors d'un accident du travail, le 18 juin.

Il s'ensuivit une nécrose de la face externe du poignet, lorsque la plaie est montrée, le 29 juin. Il n'y a pas de trouble neurologique. Des pansements quotidiens à la pommade P.B. sont prescrits.

Le 6 juillet, la plaie est détergée et bourgeonnante.

Le 13 juillet, elle est fermée.

*** **

M. GAY... — Il s'agit d'une escarre sacrée chez un éthylique. Cette escarre est déjà en voie de détersion.

Le malade nous consulte le 20 juillet. Il revient 8 jours plus tard, après l'application quotidienne de pommade P.B., la détersion est très améliorée, et la plaie montre un bon bourgeonnement. Le résultat est spectaculaire. Il ne revient nous voir que le 14 septembre ; la cicatrisation est complète.

* * * *

M. GUE... — Est atteint d'un ulcère post-phlébitique dont la première manifestation remonte à 1945.

En 1958, débute la récurrence qui n'a pas encore cicatrisé. Elle fut traitée par des pansements cortisonés sans résultat ; la jambe est sous bande élastique.

Le 30 novembre, c'est une plaie inerte, non creusante, peu animée, de couleur violacée, « de stase », comme les téguments avoisinants, entourés d'une couronne d'hyperkératose régulièrement excisée. Elle est engainée dans une zone de sclérose. La pommade P.B. hydrocortisone est essayée en applications quotidiennes.

Le 7 décembre, la plaie est plus rose, plus vivante.

Elle mesure 1,5 × 1 cm. Le pourtour, très dur, commande des massages.

Du 14 décembre au 11 janvier, l'épiderme ne progresse pas. Les applications de pommade sont suspendues.

Un nitrage léger et superficiel du centre de l'ulcère, chaque semaine, fait avancer modérément la cicatrisation ; 1 × 1 centimètre. Tous les jours, la plaie est nettoyée au Dakin, et bandée sous bandage sec.

Le 25 janvier, la pommade sans hydrocortisone est à nouveau essayée. 8 jours plus tard, l'aspect n'est absolument pas modifié. La papaine est un échec.

* * * *

Mme GUI..., 28 ans. — Vient consulter le 1er juin pour une plaie contuse pré-tibiale, datant du 26 mai.

Elle avait subi, il y a 2 ans, un stripping de ses varices. C'est une ulcération dont les bourgeons sont emprisonnés dans un réticulum de fibrine.

En 8 jours, la plaie est complètement détergée, mais malheureusement, la malade ne revient pas.

* * * *

Mme HEN..., 63 ans. — Vient montrer, le 21 septembre, une ulcération minime en coup d'ongle, à la malléole interne de la jambe gauche. La jambe est bandée. L'ulcère se ferme bien, mais le 23 novembre, il existe une petite récurrence strictement cutanée. La pommade P.B. avec hydrocortisone est essayée. Mais les tissus périphériques sont très violacés, œdématisés, durs et scléreux. Aucun résultat.

Le 6 décembre, l'avenir de cet ulcère étant compromis par un énorme paquet variqueux, ces veines sont ligaturées et réséquées largement.

Le 4 janvier, la cicatrice s'est nécrosée en plusieurs points, dont un grand sphacèle de 7 × 2 cm. Tous ces points sont recouverts quotidiennement de pommade P.B., la jambe à nouveau bandée.

Le 11 janvier, l'ensemble est bien détergé, apparition de bourgeonnement, il ne persiste que la grande perte de substance.

Revue le 8 février, la plaie se comble bien. Début d'épidermisation.

* * * *

M. LAN..., diabétique. — Vient consulter le 6 juillet pour un ulcère de la face antéro-interne de la jambe droite, déjà bourgeonnant. Les chevilles sont œdématisées.

Au niveau de la plante du pied droit, deux maux perforants plantaires, aux têtes des 1er et 5me métatarsiens, sont actuellement cicatrisés. Les durillons sont excisés. La pommade, indiquée pour l'ulcère, n'est d'abord pas utilisée de manière suivie. Mais le mal perforant plantaire du 5me métatarsien se creuse à nouveau. La pommade P.B. est prescrite, le 13 juillet pour ces 2 localisations.

Le 20 juillet, le mal perforant plantaire est presque fermé, par contre, il est apparu une fistule sur la face latérale, qui communique vraisemblablement avec l'articulation. Le contact osseux est perçu ; mais il n'y a pas de signe d'infection réel. L'ulcère est en voie de cicatrisation progressive et la pommade continue à être appliquée tout l'été.

Le 14 septembre, l'ulcère de la jambe droite est guéri. Le mal perforant plantaire est comblé par un botriomycome qui est réséqué. Le 21 septembre il est guéri.

* * * *

M. LEP..., 53 ans, diabétique. — Il s'agit d'une nécrose cutanée sur le moignon d'une amputation de la jambe droite, datant de septembre 1959. Il vient consulter le 26 octobre 1960, après avoir essayé de la trypsine qui a fait rougir la plaie, et de l'hydrocortisone qui l'a fait sécher.

C'est un ulcère torpide, rond, profond, à bords taillés à pic, comblé de fausses membranes, non bourgeonnant. Il est traité pendant un mois, par des pansements irréguliers de pommade P.B. d'abord, puis P.B.-hydrocortisone, mieux supportée. La plaie se déterge bien ; mais ne bourgeonne pas. Elle reste suintante et hémorragique.

Le 13 décembre, la plaie est excisée et suturée.

Le 11 janvier, la cicatrice se désunit, se nécrose. La pommade P.B. est à nouveau essayée. Elle n'a aucune action. La plaie est aussi profonde et sanieuse, un peu plus rouge. Echec.

*** **

M. MAR..., 58 ans, diabétique. — Il s'agit d'un mal perforant plantaire à la base du gros orteil droit, apparu en juillet 1959, qui a présenté des alternatives de quiétude et de suppuration brusque, parfois avec lymphangite, comme pourrait l'expliquer un abcès profond.

Divers traitements ont été essayés visant l'infection : cures d'antibiotiques par voie générale, Hexomédine, et pour l'hyperkératose : gaze salicylée. La cicatrisation a été sollicitée en vain par la trophormone.

La pommade P.B. est essayée pendant 15 jours en juin 1960. Bien que la plaie soit à ce moment-là très propre, le résultat est nul.

*** **

M. THE..., 52 ans. — A été brûlé à l'avant-bras droit par de l'anhydride phtalique. Depuis ce choc, l'aspect clinique de brûlure récidive. Périodiquement réapparaissent érythèmes, décollement bulleux puis une ulcération peu profonde, mettant 15 jours, trois semaines à cicatriser. Le malade a subi exérèse et greffe, puis exérèse élargie de la région et plastie. Les pertes de substance ont continué à réapparaître sur la plastie.

La pommade P.B. a été essayée sous la forme hydrocortisonée, lors de ces épisodes, mais n'a eu aucun effet. Les téguments se sont eczématisés.

*** **

Mme TRO..., 68 ans. — Il s'agit d'une capillarite nécrosante et serpiginieuse de la face antérieure de la jambe gauche. Elle est traitée par un traitement anticoagulant. Puis, le 14 septembre, le pansement à la pommade P.B. est essayé mais irrégulièrement. Chaque fois avec un résultat trophique satisfaisant.

Du 2 novembre au 7 décembre l'application est régulière et l'ulcère diminue de $3,5 \times 2$ cm à 2×1 cm.

Le 7 décembre, les téguments voisins réagissent par une poussée d'eczéma. La plaie résiduelle est pansée avec une compresse sèche, les téguments badigeonnés avec une solution aqueuse d'éosine.

Le 4 janvier, l'ulcère est guéri, à sa place, il ne reste que quelques croûtes de parakératose.

*** **

Mme VAN..., 22 ans. — En novembre à l'occasion d'un coma barbiturique, le plexus brachial a été comprimé (?) et un ulcère est apparu au bord cubital de la main gauche, avec une paralysie distale. Lorsqu'elle est vue le 1er février, la croûte enlevée, c'est une plaie longiligne, propre, mais creusante, non bourgeonnante.

8 jours plus tard, elle est guérie.

*** **

Mme BA..., 84 ans. — Ancienne chanteuse lyrique, donnant encore des leçons de chant et vivant seule, vient avec un ulcère post-phlébitique de toute la jambe.

L'ulcère est très infecté car, pratiquement, non soigné depuis un an. Il est recouvert de croûtes noirâtres et répand une odeur putride.

En un mois 1/2 de soins journaliers à la pommade païkinase-bacitracine, la détersion est obtenue de façon si satisfaisante qu'une greffe est possible.

La païkinase-bacitracine a, en 3 semaines, isolé les tendons nécrosés qu'on résèque très simplement au cours du pansement. La septicité de la plaie a diminué de façon spectaculaire. Il s'agit-là d'un résultat inespéré, compte tenu de l'âge et de la lésion initiale.

*** **

M. FEV... — Scalp de jambe au cours d'un accident de voiture. Le pédicule est insuffisant pour nourrir le lambeau, mais le chirurgien le suture en espérant recouvrir ainsi une partie du tibia.

Malade vu 3 semaines après. Il existe une vaste nécrose de la face externe de la jambe. Excision au bistouri, sans anesthésie de la plaque. Issue d'un 1/2 litre de produits nécrosés infectés.

En 3 semaines, la païkinase-bacitracine amène le bourgeonnement de la plaie permettant une greffe exposée collée extrêmement simple.

*
* *

Dans sa pratique personnelle, le Docteur **VILAIN** a utilisé pour toutes les petites brûlures et les ulcérations trophiques, la païkinase-bacitracine. Les résultats lui ont paru extrêmement intéressants et nous pensons que l'énumération de ces observations supplémentaires n'apporterait aucun fait nouveau.

*
* *

CONCLUSION

La protéolyse est déjà une manifestation essentielle de la cicatrisation d'une plaie en première intention. Elle est liée à la reconstitution et à la progression des nouveaux tissus. Elle élimine la croûte qui les avait protégés.

La protéolyse, lors de la réparation d'une perte de substance est également liée à la reconstitution du sous-sol. Elle est nécessaire au bourgeonnement. Mais la réparation est toujours insuffisante tant que la plaie n'aura pas été détergée.

L'agression, l'inondation sérique et l'afflux des éléments cellulaires augmentent la nécrose de façon souvent défavorable à cause de facteurs régionaux ou généraux.

Cette nécrose est le milieu idéal pour la contamination. La population microbienne est complexe. Elle évolue vers l'anaérobiose caractéristique de la plaie. Les germes évoluent parallèlement avec la nécrose et leurs propriétés s'ajoutent à la sienne.

La protéolyse, obligatoire en présence de nécrose, est un risque :

- Excessive, elle peut étendre les lésions.
- Insuffisante, elle peut conduire à l'atonie.

Elle ne s'équilibre avec la régénérescence de la plaie que lorsqu'elle en détache l'escarre, ce qui est sa fonction primitive.

Il faut obtenir au plus tôt cette détersion et aider les phénomènes naturels.

La détersion est facile lorsque l'escarre est superficielle en présence d'une bonne vascularisation.

Elle est plus longue au fur et à mesure qu'elle s'approche de l'aponévrose, car le tissu conjonctif est difficile à éliminer.

La détersion est donc le préalable nécessaire à la cicatrisation — (**VILAIN**). Cette détersion est un phénomène naturel mais lent. Il faut « voler au secours de la victoire » et les enzymes protéolytiques comportent pour nous des avantages multiples :

— Ils détergent très rapidement les atteintes superficielles épidermiques (brûlures du 2^e degré profond).

— Après la chute du couvercle cutané escarrotique, ils favorisent l'élimination très rapide de la graisse.

— Ils attaquent même le tissu conjonctif dur (aponévrose, fascia) qui s'éterniserait autrement grâce à ses attaches physiquement adhérentes quoique mortes.

— Ils permettent de faire séparer rapidement le mort du vif et, à la pince et aux ciseaux, il devient alors très facile d'exciser le tissu conjonctif jaune éteint, cerné par des bourgeons charnus vivants : c'est l'excision sélective facile à faire au cours du pansement.

Parmi les facteurs protéolytiques que nous avons très largement expérimentés, le mélange païkinase-bacitracine nous paraît extrêmement intéressant. La papaïne est un bon protéolytique, son action s'étendant jusqu'aux tissus collagènes, la douleur étant modérée ou absente. La bacitracine est un bactéricide local actif.

Certes, la poudre païkinase - bacitracine permet, dans les vastes nécroses d'obtenir une concentration efficace. La pommade nous a paru un élément nouveau intéressant car elle associe à l'action pharmacologique des médicaments :

— l'élément pro-inflammatoire du pansement gras banal,
— une grande simplicité de manipulation.

VU

Le Président :

signé : M. CORDIER

VU

Le Doyen :

signé : L. BINET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de Paris

signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLGOWER (M.). — Formation du tissu de granulation. Congrès de Lisbonne, sept. 1953, in *Journ. Intern. Chir.* N° 2, mars-avril 1953, p. 101.
2. BABIN (R.M.). — La papaïne, action enzymatique. Son rôle dans la croissance et l'inhibition microbienne. Thèse Doct. Pharm. Bordeaux, 1955.
3. BABIN (R.), COUSTOU (F.), BRISOU (B.). — Titrage du mélange de poudre de papaïne et de bacitracine. *Bull. Soc. Pharmacie*, Clermont-Ferrand, 1957.
4. BASSOT (J.). — Contribution à l'étude des mécanismes physio-biologiques de la réparation conjonctive : ses applications en chirurgie plastique et reconstructive. Thèse Doc. Méd., Paris, 1957.
5. BERNARD (P.), BLES (G.). — La papaïne dans le traitement des escarres, plaies atones et surinfectées. Problèmes physiologiques posés par son activité, en particulier dans la cicatrisation. *Sem. Hôp.*, mai 1960, p. 447.
6. BOESE (R.J.). — Les principes de la guérison d'une blessure. *Arch. Surg.*, nov. 1956, 57, N° 5, p. 711-712.
7. BRISOU (B.). — Contribution à l'étude de l'action des principaux antibiotiques sur les enzymes. Thèse Doc. Méd., Bordeaux, 1957.
8. COSTE (J.). — Etude du traitement des suppurations par la papaïne. Thèse Doc. Méd., Bordeaux, 1953.
9. COTTENOT (P.), TANRET (P.). — Sur quelques modifications du tissu conjonctif chez les diabétiques. *C.R. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1953, 63, p. 356.
10. CRAPS, Inderbitein. — Anaphylaxie cutanée et protéolyse (*Zürich Dermatologica*), t. 144, N° 3-4, mars-avril 1957, p. 219.
11. DEGOS, GUILLAINE. — Examen clinique d'un malade atteint d'ulcère de jambe. *Rev. Prat.*, 1960, N° 15, p. 1581.
12. DELARUE (J.). — La régénération des tissus : inflammation. Congrès de Lisbonne. Sept. 1935, in *Journ. Inter. Chir.* N° 2, mars-avril 1953, p. 104.
13. DELBET (P.), FIESSINGER (N.). — Biologie des plaies de guerre. *Annales de Clinique chirurgicale*, 1918.

14. DEMENGE (J.). — Traitement des escarres, plaies atones et fistules d'origine osseuse par la papaine-pénicilline. Thèse Doc. Méd., Bordeaux, 1954.
15. DESZAVIS, PAINE. — Topical bacitracin therapy of pyogenic dermatoses. *J.A.M.A.*, 1949, 141, p. 191.
16. DUNPHY (J.E.), UDAPA (K.N.). — Déroulement chimique et histochimique de la réparation normale des blessures. *New England J. Med.*, 17 nov. 1955, 253, N° 20.
17. DUPERRAT (B.). — Précis de Dermatologie, Masson, 1959.
18. EDWARDS (L.C.), DUNPHY (J.E.). — La cicatrisation des plaies : traumatisme et réparation normale. *New England J. Med.*, 31 juil. 1958, 259, N° 5, p. 224-233.
19. FINNERTY (E.F. Jr.). — Bacitracin in dermatology : its effectiveness in topical therapy. *New England J. Med.*, 1951, 245, p. 14-17.
20. FIRKET (H.). — Recherches sur la régénération de la peau des mammifères. *Arch. Biol.*, 1951, 62, p. 309 et 335.
21. GATE (A.), LAPRAS (A.). — Thérapeutique des gelures avec nécrose. *Sem. Hôp.*, 1957, II, N° 4.
22. GILLMAN (T.). — Aspects nouveaux de la cicatrisation des plaies et de leur traitement. *Triangle*, vol. IV, 1960, N° 2, p. 70.
23. GILLMAN (T.), PENN (J.), BRONKS (D.), ROUX (M.). — Reconsidération de certains aspects de l'histogénèse dans la cicatrisation des plaies cutanées. *Brit. J. Surg.*, sept. 1955, 43, N° 178, p. 141-153.
24. GOLDENBERG (B.). — The biology and pathology of the granulation tissue in reparative surgery. *Plast. et Rec. Surgery*, vol. 8, 1, july 1951, p. 29.
25. GRILLO (H.C.), WATES (G.T.), ROSS (J.). — Chimie et morphologie de la rétraction d'une plaie. Localisation du mécanisme. *Ann. Chir. Plast. (S.H.)*, déc. 1958, vol. 3, N° 4, p. 255-260.
26. HADACK, BLUET. — Les processus de base de la cicatrisation. *Am. J. Surg.*, 15 nov. 1950, 80, N° 6, p. 680-684.
27. HOWES. — Contrôles hormonaux et chimiques de la régénération. Congrès de Lisbonne. Sept. 1953, in *Journ. Intern. Chir.* N° 2, mars-avril 1953, p. 127.
28. HOWES (E.), ARMITAGE (C.M.), MANDL. — Enzymes in healing wound, *S. Forum* 6, p. 54-58, 1955.
29. HUET. — Les actions antistaphylococciques de la bacitracine. Bactériologie et possibilités thérapeutiques. Thèse Doc. Méd., Toulouse, 1958.
30. ISIDOR (P.). — La plaie atone expérimentale du cobaye. Recherches histologiques et histochimiques. Action cicatrisante de la méthionine. *Rev. Pathol. Gén. et Comp.* 1954, N° 657, p. 606.

31. ISIDOR (P.). — Anatomie pathologique des plaies atones. Tentative pathogénique. *Rev. Prat.* 1960, N° 15, p. 1573.
32. JOULIA (P.), TEXIER (L.). — Traitement des plaies atones à l'aide d'une association papaine hydrosoluble-pénicilline. *Bull. Soc. Dermat. et syphilis*, 1955, juillet, p. 437.
33. LABADIE. — Les mucopolysaccharides. Leur métabolisme et le syndrome biologique de l'inflammation. *Rev. Prat.* 1960, N° spécial, p. 3741.
34. LAGROT, ANTOINE. — La régulation hormonale de la cicatrisation conjonctive. *Ann. Chir. Plast.* Déc. 1958, N° 4, p. 261-273.
35. MADDEN, RAVITS. — Débridement enzymatique d'ulcérations cutanées, indolentes et infectées. *J.A.M.A.* 1952, 149, p. 1616.
36. MARQUAND (J.), CAZENAVE (J.). — Applications thérapeutiques d'un extrait hydrosoluble de papaine. *Sem. Hôp.*, juin 1957, N° 34, p. 2195.
37. MELENEY (F.L.), JOHNSON (B.A.). — Bacitracin therapy. The first hundred of surgical infections treated locally with antibiotic. *J.A.M.A.* 1947, 133, p. 675-680.
38. MENKIN (V.). — Etudes sur l'inflammation et la cicatrisation. Congrès de Lisbonne, sept. 1953, in *Journ. Intern. Chir.* N° 2, mars-avril 1953, p. 119.
39. MILLER, SLTKIN, JOHNSON. — Local use of bacitracin. *J. Invest. Dermat.* 1948, 10, p. 179-188.
40. MOSINGER. — Inflammation, régénération et système neuro-ergonal. Congrès de Lisbonne, sept. 1953, in *Journ. Intern. Chir.* N° 2, mars-avril 1953, p. 110.
41. MOUNEY (M.). — Effet sur le bourgeon charnu d'une gaze semi-grasse imprégnée d'hydrocortisone-néomycine. Thèse Doc. Méd., Paris, 1960.
42. NADAL. — Flore bactérienne des ulcérations cutanées. Thèse Doc. Méd., Paris, 1958.
43. PERDU. — Le bourgeon charnu. Intérêt du pansement greffe hydrocortisone. Thèse Doc. Méd., Paris, 1959.
44. PERRAULT. — La thérapeutique anti-inflammatoire est-elle justifiée? *Rev. Prat.* 1960, N° 33, p. 3581.
45. PILLSBURY (D.M.), REBELL (G.). — The bacterial flora of the skin. *J. Invest. Dermat.* 1952, 18, p. 173.
46. POLICARD. — Vie et pathologie du tissu de granulation. *Ann. Chir. Plast.*, déc. 1958, 3, N° 4, p. 243-253.
47. RAVINA (A.), WENGER (P.). — Le traitement local des ulcères de jambe par l'association de papaine et de pénicilline. *Presse Méd.* Mars 1957, N° 23, p. 511.
48. RIGAUD (A.), BRISOU (J.), BABIN (R.). — Thérapeutiques locales à base de papaine. *Presse Méd.*, avril 1956, N° 31, p. 722.

49. RIGAUD (A.), BRISOU (J.), COSTE. — Intérêt pratique de la papaine en clinique. *Journ. Méd.*, Bordeaux, 1953, 3, p. 475.
 50. ROUDIER (R.). — Cicatrisation et blastème de régénération tissulaire. Thèse Doc. Méd. Paris, 1954.
 51. ROUX, SEZARY. — Essai de traitement des ulcères atones par la papaine. *Bull. Soc. Dermat. et Syph.*, 8 nov. 1945.
 52. SELYE. — Part of inflammation in local adaptation syndrome. *Montreal Acta*, août-septembre 1953, p. 5374.
 53. TISSIER. — Recherches sur la flore bactérienne des plaies de guerre. Institut Pasteur 1916, p. 681, 1917, p. 161.
 54. TURPIN, VELU. — Thérapeutiques antibiotiques. Doin, Paris, 1957.
 55. VAN DEN BRECK. — Etudes sur le processus dans la cicatrisation des blessures chez les mammifères. *Brit. J. Surg.*, mars 1956, 43, N° 181, p. 525-556.
 56. VILAIN (R.). — Conditions normales locales nécessaires à la cicatrisation des plaies. *E.M.C. Path. Chir. Gén.* IX, 1958, 15001, B.10
 57. VILAIN (R.). — Plaies et contusions. *E.M.C. Path. Chir. Gén.* XI, 1957, 15000, A.10.
 58. VILAIN (R.). — La chirurgie chez les « septiques ». *Rev. Prat.* 1954, 18, p. 1661.
 59. WAKSMAN (S.). — Antagonismes microbiens et substances antibiotiques, 1947.
 60. WASHBURN. — Comparative histochemical observations of wound healing in adult rats and cultured adult human epithelium. I - Methods and glycogen distribution. *J. Invest. Dermat.* 23, 1954, p. 97-112.
 61. WICHMANN. — Le taux des mastocytes durant le processus de cicatrisation. *Acta Pathol. Microb. Scand.*, supplément 108, p. 1-35.
-

31. ISIDOR (P.). — Anatomie pathologique des plaies atones. Tentative pathogénique. *Rev. Prat.* 1960, N° 15, p. 1573.
32. JOULIA (P.), TEXIER (L.). — Traitement des plaies atones à l'aide d'une association papaïne hydrosoluble-pénicilline. *Bull. Soc. Dermat. et syphilis*, 1955, juillet, p. 437.
33. LABADIE. — Les mucopolysaccharides. Leur métabolisme et le syndrome biologique de l'inflammation. *Rev. Prat.* 1960, N° spécial, p. 3741.
34. LAGROT, ANTOINE. — La régulation hormonale de la cicatrisation conjonctive. *Ann. Chir. Plast.* Déc. 1958, N° 4, p. 261-273.
35. MADDEN, RAVITS. — Débridement enzymatique d'ulcérations cutanées, indolentes et infectées. *J.A.M.A.* 1952, 149, p. 1616.
36. MARQUAND (J.), CAZENAVE (J.). — Applications thérapeutiques d'un extrait hydrosoluble de papaïne. *Sem. Hôp.*, juin 1957, N° 34, p. 2195.
37. MELENEY (F.L.), JOHNSON (B.A.). — Bacitracin therapy. The first hundred of surgical infections treated locally with antibiotic. *J.A.M.A.* 1947, 133, p. 675-680.
38. MENKIN (V.). — Etudes sur l'inflammation et la cicatrisation. Congrès de Lisbonne, sept. 1953, in *Journ. Intern. Chir.* N° 2, mars-avril 1953, p. 119.
39. MILLER, SLTKIN, JOHNSON. — Local use of bacitracin. *J. Invest. Dermat.* 1948, 10, p. 179-188.
40. MOSINGER. — Inflammation, régénération et système neuro-ergonal. Congrès de Lisbonne, sept. 1953, in *Journ. Intern. Chir.* N° 2, mars-avril 1953, p. 110.
41. MOUNEY (M.). — Effet sur le bourgeon charnu d'une gaze semi-grasse imprégnée d'hydrocortisone-néomycine. Thèse Doc. Méd., Paris, 1960.
42. NADAL. — Flore bactérienne des ulcérations cutanées. Thèse Doc. Méd., Paris, 1958.
43. PERDU. — Le bourgeon charnu. Intérêt du pansement greffe hydrocortisone. Thèse Doc. Méd., Paris, 1959.
44. PERRAULT. — La thérapeutique anti-inflammatoire est-elle justifiée? *Rev. Prat.* 1960, N° 33, p. 3581.
45. PILLSBURY (D.M.), REBELL (G.). — The bacterial flora of the skin. *J. Invest. Dermat.* 1952, 18, p. 173.
46. POLICARD. — Vie et pathologie du tissu de granulation. *Ann. Chir. Plast.*, déc. 1958, 3, N° 4, p. 243-253.
47. RAVINA (A.), WENGER (P.). — Le traitement local des ulcères de jambe par l'association de papaïne et de pénicilline. *Presse Méd.* Mars 1957, N° 23, p. 511.
48. RIGAUD (A.), BRISOU (J.), BABIN (R.). — Thérapeutiques locales à base de papaïne. *Presse Méd.*, avril 1956, N° 31, p. 722.

49. RIGAUD (A.), BRISOU (J.), COSTE. — Intérêt pratique de la papaine en clinique. *Journ. Méd.*, Bordeaux, 1953, 3, p. 475.
 50. ROUDIER (R.). — Cicatrisation et blastème de régénération tissulaire. Thèse Doc. Méd. Paris, 1954.
 51. ROUX, SEZARY. — Essai de traitement des ulcères atones par la papaine. *Bull. Soc. Dermat. et Syph.*, 8 nov. 1945.
 52. SELYE. — Part of inflammation in local adaptation syndrome. *Montreal Acta*, août-septembre 1953, p. 5374.
 53. TISSIER. — Recherches sur la flore bactérienne des plaies de guerre. Institut Pasteur 1916, p. 681, 1917, p. 161.
 54. TURPIN, VELU. — Thérapeutiques antibiotiques. Doin, Paris, 1957.
 55. VAN DEN BRECK. — Etudes sur le processus dans la cicatrisation des blessures chez les mammifères. *Brit. J. Surg.*, mars 1956, 43, N° 181, p. 525-556.
 56. VILAIN (R.). — Conditions normales locales nécessaires à la cicatrisation des plaies. *E.M.C. Path. Chir. Gén.* IX, 1958, 15001, B.10
 57. VILAIN (R.). — Plaies et contusions. *E.M.C. Path. Chir. Gén.* XI, 1957, 15000, A.10.
 58. VILAIN (R.). — La chirurgie chez les « septiques ». *Rev. Prat.* 1954, 18, p. 1661.
 59. WAKSMAN (S.). — Antagonismes microbiens et substances antibiotiques, 1947.
 60. WASHBURN. — Comparative histochemical observations of wound healing in adult rats and cultured adult human epithelium. I - Methods and glycogen distribution. *J. Invest. Dermat.* 23, 1954, p. 97-112.
 61. WICHMANN. — Le taux des mastocytes durant le processus de cicatrisation. *Acta Pathol. Microb. Scand.*, supplément 108, p. 1-35.
-

